

# ESTUDIO Y MEJORA DE RENDIMIENTO EN PROCESOS DE COMPRESIÓN

Jordi López Sáez



**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA**  
**BARCELONATECH**

---

**Escola Superior d'Enginyeries Industrial,  
Aeroespacial i Audiovisual de Terrassa**

Director: Manuel Jose Lis Arias

Grado: Ingeniería Química

Fecha de entrega: 10/06/2019

*En especial agradecimiento a mi profesor Manuel Jose Lis Arias, que tanto me ha ayudado y enseñado y que sin él todo este trabajo no hubiera sido posible.*

*A mis padres y hermana, que pese a no saber de qué trata el trabajo son mi familia y les quiero mencionar.*

*A mis compañeros de trabajo, Francesc Mumbardo, Jorge Aguilera, Marc Terradas y Belén Izquierdo, por proponerme y ayudarme con el proyecto en la empresa.*

## RESUMEN

Este trabajo pretende estudiar y buscar propuestas de mejora a un proceso de compresión de un producto farmacéutico concreto, con el objetivo de mejorar rendimientos de producción. Se estudiará el producto, tanto antes de ser comprimido como después, y se analizarán los factores que pueden influir en el proceso y provocar pérdidas.

## RESUM

Aquest treball pretén estudiar i buscar propostes de millora a un procés de compressió d'un producte farmacèutic concret, amb l'objectiu de millorar rendiments de producció. S'estudiarà el producte, tant abans com després de ser comprimit, i s'analitzarà els factors que poden influir en el procés i provocar pèrdues.

## ABSTRACT

This work aims to study and search improvement proposals to the compression process of a pharmaceutical product, with the objective to improve yield. The product will be studied, before and after compression, and the factors that can influence in the process and generate losses will be analysed.

## Índice

INTRODUCCIÓN .....	13
CASO DE ESTUDIO .....	14
COMPRESIÓN .....	15
COMPRIMIDORAS .....	16
Comprimidoras excéntricas.....	16
Comprimidoras rotativas.....	17
KillianRX.....	18
PROCESO DE PRODUCCIÓN.....	20
Análisis de las pérdidas .....	21
INFLUENCIA DEL PSD EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN .....	23
DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE DIÁMETROS DE PARTÍCULA (PSD) .....	24
Microscopio óptico.....	24
ImageJ .....	25
Muestra 1 .....	26
Muestra 2 .....	27
Muestra 3 .....	28
Muestra 4 .....	29
Muestra 5 .....	30
Muestra 6 .....	31
Muestra 7 .....	32
Muestra 8 .....	33
Muestra 9 .....	34
Muestra 10 .....	35
Resumen resultados.....	36
ENSAYO DE COMPACTACIÓN .....	37
Grado de exfoliación .....	37
Espesor y diámetro del comprimido .....	37
Densidad.....	38
Resultados .....	38
INFLUENCIA DEL PSD EN LA DISOLUCIÓN DEL PARACETAMOL .....	40
ÁNGULO DE CONTACTO .....	41
Resultados.....	42
TEORÍA DEL “DURG DELIVERY” .....	44
Ecuación de Higuchi .....	44
Ley de potencia .....	47

Coeficiente de difusión aparente (Dap) .....	47
COEFICIENTES DE DIFUSIÓN.....	48
Ensayo experimental.....	48
Recta de calibración .....	49
Resultados Granulado muestra 3.....	50
Coeficiente de difusión obtenidos (Granulado).....	55
Resultado comprimido muestra 3.....	57
Coeficiente de difusión obtenidos (Comprimido).....	63
COMPARACIÓN GRANULADO VS COMPRIMIDO .....	67
DISCUSIONES.....	68
Toma de muestra a tiempo infinitos.....	68
Límites de absorbancia para la determinación de las concentraciones .....	68
CONCLUSIONES .....	72
FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	73
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	74
ANEXO 1: IMÁGENES ÁNGULOS DE CONTACTO .....	75
ANEXO 2: RESULTADOS COEFICIENTES DE DIFUSIÓN .....	80
GRANULADO.....	80
COMPRIMIDO.....	110

## Índice de ilustraciones

Ilustración 1: Perfil de un comprimido. Geocities.ws. (2016). CAPITULO I. COMPRIMIDOS Y GRANULADO. (segunda parte). [Ilustración] Recuperado de: <a href="http://www.geocities.ws/tecno_farma/comprimidos2.htm">http://www.geocities.ws/tecno_farma/comprimidos2.htm</a> .....	15
Ilustración 2: Diferentes formas de comprimidos. Geocities.ws. (2016). CAPITULO I. COMPRIMIDOS Y GRANULADO. (segunda parte). [Ilustración] Recuperado de: <a href="http://www.geocities.ws/tecno_farma/comprimidos2.htm">http://www.geocities.ws/tecno_farma/comprimidos2.htm</a> .....	15
Ilustración 3: Punzones. Geocities.ws. (2016). CAPITULO I. COMPRIMIDOS Y GRANULADO. (segunda parte). [Ilustración] Recuperado de: <a href="http://www.geocities.ws/tecno_farma/comprimidos2.htm">http://www.geocities.ws/tecno_farma/comprimidos2.htm</a> .....	17
Ilustración 4: Representación del proceso de compresión rotativo. Geocities.ws. (2016). CAPITULO I. COMPRIMIDOS Y GRANULADO. (segunda parte). [Ilustración] Recuperado de: <a href="http://www.geocities.ws/tecno_farma/comprimidos2.htm">http://www.geocities.ws/tecno_farma/comprimidos2.htm</a> .....	18
Ilustración 5: Modelo Killian RX Ajmachine2000.com. (2009). Kilian RX 51 Station. [Ilustración] Recuperado de: <a href="https://www.ajmachine2000.com/index.php/product-details/products/Kilian-RX-51-Station">https://www.ajmachine2000.com/index.php/product-details/products/Kilian-RX-51-Station</a> .....	18
Ilustración 6: Representación gráfica del proceso productivo .....	20
Ilustración 7: Gráfico Pareto de pérdidas .....	21
Ilustración 8: Datos de rendimientos de producción.....	21
Ilustración 9: Foto de partículas de paracetamol tomada con el microscopio óptico.....	24
Ilustración 10: Foto analizada con ImageJ .....	25
Ilustración 11: Foto frontal de un comprimido.....	37
Ilustración 12: Foto de perfil de un comprimido .....	37
Ilustración 13: Foto perfil exfoliado .....	38
Ilustración 14: Representación gráfica del ángulo de contacto.....	41
Ilustración 15: Instrumento de ángulo de contacto Krüss DSA100.....	41
Ilustración 16: Gráfico del ángulo de contacto y el diámetro medio.....	42
Ilustración 17: Gráfico del ángulo y el grado de compactación .....	43
Ilustración 18: Estado pseudoestable aplicado a la ecuación clásica de Higuchi .....	45
Ilustración 19: Representación de condición de "perfect sink" .....	45
Ilustración 20: Representación gráfica de la difusión aparente.....	47
Ilustración 21: Representación comprimido en el Erlenmeyer .....	48
Ilustración 22: Gráfico recta calibración .....	49
Ilustración 23: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (1) .....	51
Ilustración 24: : Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (2).....	52
Ilustración 25: Gráfica logarítmica (granulado) .....	53
Ilustración 26: Gráfica raíz de t (granulado).....	54
Ilustración 27: Gráfica coeficientes de difusión en función del radio (granulado) .....	55
Ilustración 28: Gráfica coeficiente Higuchi .....	56
Ilustración 29: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (1) ...	58
Ilustración 30: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (2) ...	58
Ilustración 31: Representación gráfica del instante 0.....	59
Ilustración 32: Representación gráfica del "delay time" .....	59
Ilustración 33: Representación gráfica de la liberación del paracetamol .....	59
Ilustración 34: Gráfica logarítmica (comprimido) .....	61
Ilustración 35: Gráfica raíz de t (comprimido) .....	62
Ilustración 36: Gráfica coeficientes de difusión en función del radio (comprimido).....	64

Ilustración 37: Gráfica coeficientes de difusión 1 en función del espesor.....	64
Ilustración 38: : Gráfica coeficientes de difusión 2 en función del espesor.....	65
Ilustración 39: Gráfica comparación del volumen respecto del espesor del comprimido .....	66
Ilustración 40: Gráfica recta calibración (1) .....	68
Ilustración 41: Gráfica recta calibración (2) .....	69
Ilustración 42: Gráfica raíz de t con recta de calibración (1).....	70
Ilustración 43: Grafica raíz de t con recta calibración (2).....	70
Ilustración 44: Ángulo de contacto (1).....	75
Ilustración 45: Ángulo de contacto (2).....	75
Ilustración 46: Ángulo de contacto (3).....	76
Ilustración 47: Ángulo de contacto (4).....	76
Ilustración 48: Ángulo de contacto (5).....	77
Ilustración 49: Ángulo de contacto (6).....	77
Ilustración 50: Ángulo de contacto (7).....	78
Ilustración 51: Ángulo de contacto (8).....	78
Ilustración 52: Ángulo de contacto (9).....	79
Ilustración 53: Ángulo de contacto (10).....	79
Ilustración 54: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (1) .....	80
Ilustración 55: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (2) .....	81
Ilustración 56: Gráfica logarítmica (granulado) (1) .....	82
Ilustración 57: Gráfica raíz de t (granulado) (1) .....	82
Ilustración 58: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (3) .....	83
Ilustración 59: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (4) .....	84
Ilustración 60: Gráfica logarítmica (granulado) (2) .....	85
Ilustración 61: Gráfica raíz de t (granulado) (2) .....	85
Ilustración 62: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (5) .....	86
Ilustración 63: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (6) .....	87
Ilustración 64: Gráfica logarítmica (granulado) (3) .....	87
Ilustración 65: Gráfica raíz de t (granulado) (3) .....	88
Ilustración 66: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (7) .....	89
Ilustración 67: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (8) .....	90
Ilustración 68: Gráfica logarítmica (granulado) (4) .....	90
Ilustración 69: Gráfica raíz de t (granulado) (4) .....	91
Ilustración 70: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (9) .....	92
Ilustración 71: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (10) ...	93
Ilustración 72: Gráfica logarítmica (granulado) (5) .....	93
Ilustración 73: Gráfica raíz de t (granulado) (5) .....	94
Ilustración 74: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (11) ...	95
Ilustración 75: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (12) ...	96
Ilustración 76: Gráfica logarítmica (granulado) (6) .....	96
Ilustración 77: Gráfica raíz de t (granulado) (6) .....	97
Ilustración 78: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (13) ...	98
Ilustración 79: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (14) ...	99
Ilustración 80: Gráfica logarítmica (granulado) (7) .....	99
Ilustración 81: Gráfica raíz de t (granulado) (7) .....	100
Ilustración 82: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (15) .	101
Ilustración 83: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (16) .	102
Ilustración 84: Gráfica logarítmica (granulado) (8) .....	102

Ilustración 85: Gráfica raíz de t (granulado) (8) .....	103
Ilustración 86: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (17) .	104
Ilustración 87: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (18) .	105
Ilustración 88: Gráfica logarítmica (granulado) (9) .....	105
Ilustración 89: Gráfica raíz de t (granulado) (9) .....	106
Ilustración 90: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (19) .	107
Ilustración 91: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (20) .	108
Ilustración 92: Gráfica logarítmica (granulado) (10) .....	108
Ilustración 93: Gráfica raíz de t (granulado) (10) .....	109
Ilustración 94: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (1)	110
Ilustración 95: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (2)	111
Ilustración 96: Gráfica logarítmica (comprimido) (1) .....	111
Ilustración 97: Gráfica raíz de t (comprimido) (1) .....	112
Ilustración 98: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (3)	113
Ilustración 99: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (4)	114
Ilustración 100: Gráfica logarítmica (comprimido) (2) .....	115
Ilustración 101: Gráfica raíz de t (comprimido) (2) .....	115
Ilustración 102: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (5)	116
Ilustración 103: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (6)	117
Ilustración 104: Gráfica logarítmica (comprimido) (3) .....	117
Ilustración 105: Gráfica raíz de t (comprimido) (3) .....	118
Ilustración 106: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (7)	119
Ilustración 107: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (8)	120
Ilustración 108: Gráfica logarítmica (comprimido) (4) .....	120
Ilustración 109: Gráfica raíz de t (comprimido) (4) .....	121
Ilustración 110: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (9)	122
Ilustración 111: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (10)	123
Ilustración 112: Gráfica logarítmica (comprimido) (5) .....	123
Ilustración 113: Gráfica raíz de t (comprimido) (5) .....	124
Ilustración 114: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (11)	125
Ilustración 115: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (12)	126
Ilustración 116: Gráfica logarítmica (comprimido) (6) .....	126
Ilustración 117: Gráfica raíz de t (comprimido) (6) .....	127
Ilustración 118: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (13)	128
Ilustración 119: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (14)	129
Ilustración 120: Gráfica logarítmica (comprimido) (7) .....	129
Ilustración 121: Gráfica raíz de t (comprimido) (7) .....	130



Ilustración 122: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (15)	131
Ilustración 123: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (16)	132
Ilustración 124: Gráfica logarítmica (comprimido) (8)	132
Ilustración 125: Gráfica raíz de t (comprimido) (8)	133
Ilustración 126: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (17)	134
Ilustración 127: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (18)	135
Ilustración 128: Gráfica logarítmica (comprimido) (9)	135
Ilustración 129: Gráfica raíz de t (comprimido) (9)	136
Ilustración 130: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (19)	137
Ilustración 131: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (40)	138
Ilustración 132: Gráfica logarítmica (comprimido) (10)	138
Ilustración 133: Gráfica raíz de t (comprimido) (10)	139

## Índice de tablas

Tabla 1: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 1.....	26
Tabla 2: Análisis estadístico de la muestra 1.....	26
Tabla 3: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 2.....	27
Tabla 4: Análisis estadístico de la muestra 2.....	27
Tabla 5: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 3.....	28
Tabla 6: Análisis estadístico de la muestra 3.....	28
Tabla 7: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 4.....	29
Tabla 8: Análisis estadístico de la muestra 4.....	29
Tabla 9: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 5.....	30
Tabla 10: Análisis estadístico de la muestra 5.....	30
Tabla 11: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 6.....	31
Tabla 12: Análisis estadístico de la muestra 6.....	31
Tabla 13: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 7.....	32
Tabla 14: Análisis estadístico de la muestra 7.....	32
Tabla 15: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 8.....	33
Tabla 16: Análisis estadístico de la muestra 8.....	33
Tabla 17: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 9.....	34
Tabla 18: Análisis estadístico de la muestra 9.....	34
Tabla 19: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 10.....	35
Tabla 20: Análisis estadístico de la muestra 10.....	35
Tabla 21: Resumen diámetros medios de cada muestra .....	36
Tabla 22: Grados de exfoliación de cada muestra .....	38
Tabla 23: Grado de compactación de cada muestra (1) .....	39
Tabla 24: Ángulos de contacto de cada muestra .....	42
Tabla 25: Exponente 'n' de la ley de potencia y el mecanismo de liberación de diferentes geometrías. Recuperado de: J.Siepmann y N.A Peppas “Modeling of drug release from delivery system based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).....	47
Tabla 26: Concentraciones y absorbancias de la muestra madre.....	49
Tabla 27: Datos de la muestra (granulado).....	50
Tabla 28: Concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado).....	50
Tabla 29: Volumen de cada muestra (granulado).....	50
Tabla 30: Concentración en función del tiempo (granulado) .....	52
Tabla 31: Coeficiente de difusión (granulado) .....	54
Tabla 32: Resumen coeficientes de difusión para todas las muestras (granulado).....	55
Tabla 33: Datos de la muestra (comprimido).....	57
Tabla 34: Concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) .....	57
Tabla 35: Volumen de cada muestra (comprimido).....	57
Tabla 36: Concentración en función del tiempo (comprimido) .....	60
Tabla 37: Coeficiente de difusión (comprimido).....	62
Tabla 38: Resumen coeficientes de difusión para todas las muestras (comprimido) .....	63
Tabla 39: Grado de compactación de cada muestra (2) .....	65
Tabla 40: Comparación entre concentraciones según la recta de calibración .....	69
Tabla 41: Comparación entre constantes de Higuchi según recta de calibración .....	70
Tabla 42: Comparación entre coeficientes de difusión según la recta de calibración.....	70
Tabla 43: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (1) .....	80
Tabla 44: Concentración en función del tiempo (granulado) (1) .....	81

Tabla 45: Coeficientes de difusión (granulado) (1) .....	82
Tabla 46: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (2) .....	83
Tabla 47: Concentración en función del tiempo (granulado) (2) .....	84
Tabla 48: Coeficientes de difusión (granulado) (2) .....	85
Tabla 49: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (3) .....	86
Tabla 50: Concentración en función del tiempo (granulado) (3) .....	87
Tabla 51: Coeficientes de difusión (granulado) (3) .....	88
Tabla 52: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (4) .....	89
Tabla 53: Concentración en función del tiempo (granulado) (4) .....	90
Tabla 54: Coeficientes de difusión (granulado) (4) .....	91
Tabla 55: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (5) .....	92
Tabla 56: Concentración en función del tiempo (granulado) (5) .....	93
Tabla 57: Coeficientes de difusión (granulado) (5) .....	94
Tabla 58: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (6) .....	95
Tabla 59: Concentración en función del tiempo (granulado) (6) .....	96
Tabla 60: Coeficientes de difusión (granulado) (6) .....	97
Tabla 61: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (7) .....	98
Tabla 62: Concentración en función del tiempo (granulado) (7) .....	99
Tabla 63: Coeficientes de difusión (granulado) (7) .....	100
Tabla 64: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (8) .....	101
Tabla 65: Concentración en función del tiempo (granulado) (8) .....	102
Tabla 66: Coeficientes de difusión (granulado) (8) .....	103
Tabla 67: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (9) .....	104
Tabla 68: Concentración en función del tiempo (granulado) (9) .....	105
Tabla 69: Coeficientes de difusión (granulado) (9) .....	106
Tabla 70: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (10) .....	107
Tabla 71: Concentración en función del tiempo (granulado) (10) .....	108
Tabla 72: Coeficientes de difusión (granulado) (10) .....	109
Tabla 73: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (1) .....	110
Tabla 74: Concentración en función del tiempo (comprimido) (1).....	111
Tabla 75: Coeficientes de difusión (comprimido) (1).....	112
Tabla 76: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (2) .....	113
Tabla 77: Concentración en función del tiempo (comprimido) (2).....	114
Tabla 78: Coeficientes de difusión (comprimido) (2).....	115
Tabla 79: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (3) .....	116
Tabla 80: Concentración en función del tiempo (comprimido) (3).....	117
Tabla 81: Coeficientes de difusión (comprimido) (3).....	118
Tabla 82: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (4) .....	119
Tabla 83: Concentración en función del tiempo (comprimido) (4).....	120
Tabla 84: Coeficientes de difusión (comprimido) (4).....	121
Tabla 85: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (5) .....	122
Tabla 86: Concentración en función del tiempo (comprimido) (5).....	123
Tabla 87: Coeficientes de difusión (comprimido) (5).....	124
Tabla 88: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (6) .....	125
Tabla 89: Concentración en función del tiempo (comprimido) (6).....	126
Tabla 90: Coeficientes de difusión (comprimido) (6).....	127
Tabla 91: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (7) .....	128
Tabla 92: Concentración en función del tiempo (comprimido) (7).....	129

Tabla 93: Coeficientes de difusión (comprimido) (7) .....	130
Tabla 94: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (8) .....	131
Tabla 95: Concentración en función del tiempo (comprimido) (8) .....	132
Tabla 96: Coeficientes de difusión (comprimido) (8) .....	133
Tabla 97: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (9) .....	134
Tabla 98: Concentración en función del tiempo (comprimido) (9) .....	135
Tabla 99: Coeficientes de difusión (comprimido) (9) .....	136
Tabla 100: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (10) .....	137
Tabla 101: Concentración en función del tiempo (comprimido) (10) .....	138
Tabla 102: Coeficientes de difusión (comprimido) (10) .....	139

## INTRODUCCIÓN

La compresión es un proceso muy habitual en las industrias farmacéuticas. El comprimido es uno de los tipos de forma más utilizado, el cual contiene uno o varios principios activos y excipientes. Para su fabricación se utilizan comprimidoras. Durante este proceso se generan mermas, provenientes de comprimidos que no cumplen requisitos de calidad, puesta a punto de la máquina...

Todas estas mermas suponen una pérdida para una industria, las cuales pueden ser reducidas o eliminadas, dependiendo del caso. Este proyecto plantea un proceso farmacéutico real, donde un producto es comprimido y genera unas determinadas pérdidas que se quieren reducir, para así aumentar el rendimiento global del proceso. El objetivo es localizar y estudiar el foco del problema para así proponer posibles acciones que reduzcan las pérdidas durante el proceso.

Pese a que el principal objetivo era proponer mejoras que aumenten el rendimiento del proceso, ha surgido un tipo de estudio paralelo durante la realización del proyecto. Se basa en la actuación del fármaco una vez ya comprimido, en su liberación dentro del cuerpo una vez consumido. Todo surge a raíz de una pregunta: ¿Y si el proceso de compresión me está generando comprimidos que no liberan correctamente el API? En el desarrollo de la memoria se profundizará más en esta idea y en el cómo surgió.

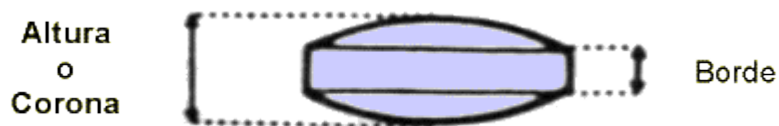
## CASO DE ESTUDIO

El producto escogido para estudiar su aumento de rendimiento es el paracetamol. El paracetamol es posiblemente uno de los fármacos más consumidos a nivel global, por lo tanto, los niveles de producción son muy elevados. En el caso de estudio se producen alrededor de 40000 kg anuales. El rendimiento del proceso ya es alto de por sí, aproximadamente del 95 %. Esto quiere decir que de los 40000 kg anuales que se producen se pierden 2000 kg. Son unas pérdidas que pese a no ser muy elevadas pueden verse reducidas, lo que se traduce en un beneficio económico “fácil”.

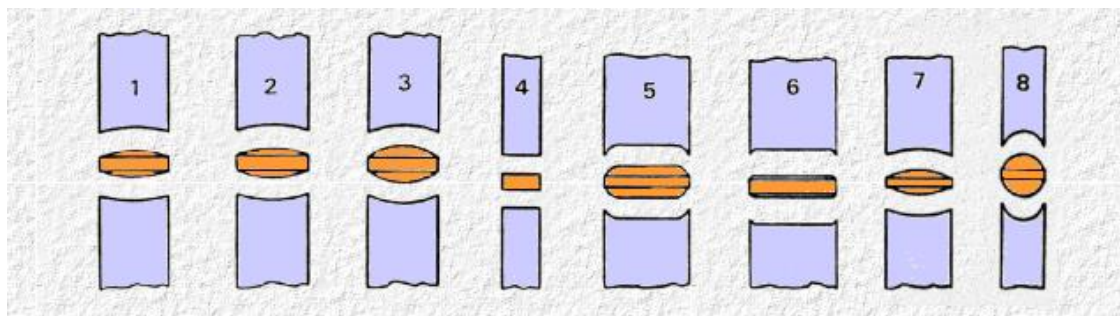
Mejorar un porcentaje tan elevado no es sencillo, ya que hay que indagar en mucho detalle para hallar pequeñas mejoras y requiere de mucho tiempo. Para focalizar y centrar un camino de estudio a seguir, se ha dividido el caso planteado en los posibles focos de pérdidas, con el objetivo de seleccionar el más crítico y centrarse en él. Más adelante se explicará cómo funciona un proceso de compresión y el análisis realizado para saber por dónde atacar el problema.

## COMPRESIÓN

Con esta operación se busca una forma farmacéutica cuya dosificación resulte precisa, tenga una estabilidad máxima y cuya biodisponibilidad propicie el mayor efecto terapéutico posible. La técnica de la compresión es muy sencilla. Tan solo se necesitan dos punzones, uno superior, otro inferior, y una matriz. Los punzones ejercen una fuerza axial sobre el granulado o el polvo. Se trata de piezas metálicas, casi siempre cilíndricas. La matriz es una pieza metálica perforada. Puede tener uno o varios orificios con una sección circular, triangular o de otro tipo. La operación se basa en la compresión axial del granulado o del polvo dentro de la cavidad (cámara de compresión) de la matriz. La forma de esta cavidad y la de las superficies de contacto de los punzones determinan el aspecto del comprimido: de bordes cóncavos, convexos, lisos, con bisel, con forma oblonga (parecido a las cápsulas), etcétera. Las etapas esenciales del ciclo de la máquina de comprimir (prensa, comprimidora, tableteadora) comprenden la alimentación del material granulado o pulverulento con una tolva dentro de la cámara de compresión de la matriz, la compresión entre los dos punzones y, por último, la expulsión de la masa compactada fuera de la matriz [1].



*Ilustración 1: Perfil de un comprimido. [2]*



*Ilustración 2: Diferentes formas de comprimidos. [2]*

## COMPRIMIDORAS

La parte esencial la constituye la matriz y los punzones. Los dispositivos se ajustan de tal modo que hay dos tipos de máquinas, las de impacto o excéntricas y las rotativas. En aquéllas la presión de compactación se hace desde el punzón superior, el inferior la soporta conjuntamente con el granulado; en el ciclo final este punzón inferior eyecta el comprimido formado. En las rotativas el esfuerzo de compresión es compartido tanto por el punzón superior como inferior. Para los volúmenes de producción reducidos o con muy diversos formatos se prefiere la excéntrica, también para la granulación en seco; para volúmenes de producción grandes se prefieren las rotativas, máquinas más complicadas que las otras, pero de gran rendimiento. [2]

### Comprimidoras excéntricas

También llamadas de impacto o alternantes. Sus partes principales son:

- **La matriz:** bloque de acero cilíndrico perforado por uno o más agujeros cilíndricos verticales;
- **Los punzones:** móviles, superior e inferior. Los movimientos verticales de ambos son regulables, el del punzón superior por medio de una excéntrica, que le da la denominación a la máquina.
- **La platina de compresión fija:** alberga la matriz y representa la pista donde transcurren los eventos diagramados en la animación inferior
- **La tolva-zapata:** con una función doble, Asentada sobre la platina ésta le sirve de piso; es móvil y por su parte superior se carga el granulado con los polvos adicionales para comprimir, Al moverse en la platina pasa sobre la matriz y deposita en el hueco una cantidad de material. Al terminar el ciclo de compresión y volver a pasar, empuja en función de zapata, el comprimido terminado, sacándolo de línea a un canal de caída. La tolva puede tener movimiento de vaivén o bien circular.

Las fases de compresión en las excéntricas son:



- **Alimentación:** El punzón superior está en la parte más alta de su carrera, y deja libre el área de trabajo a la tolva; el punzón inferior se halla en lo más bajo de su carrera. La tolva avanza sobre la platina y llena el hueco de la matriz con granulado. Se retira por el mismo camino, enrasando por retiro el exceso de material.
- **Compresión:** Se inicia la carrera hacia abajo del punzón superior; se produce la entrada del mismo en la matriz y la compresión del granulado.
- **Eyección:** Se retira el punzón superior y asciende el inferior elevando, en su carrera, el comprimido terminado que aflora a la superficie de la platina. Al avanzar la tolva para reiniciar el ciclo, empuja con su zapata el comprimido terminado, al tiempo que bruscamente desciende el punzón inferior, creando de nuevo la cavidad dentro de la matriz.

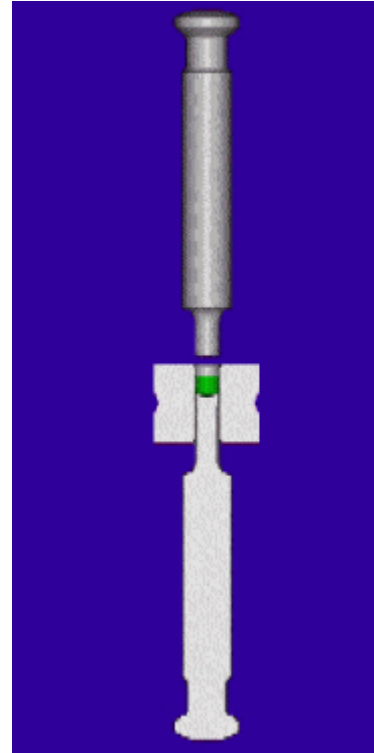


Ilustración 3: Punzones. [2]

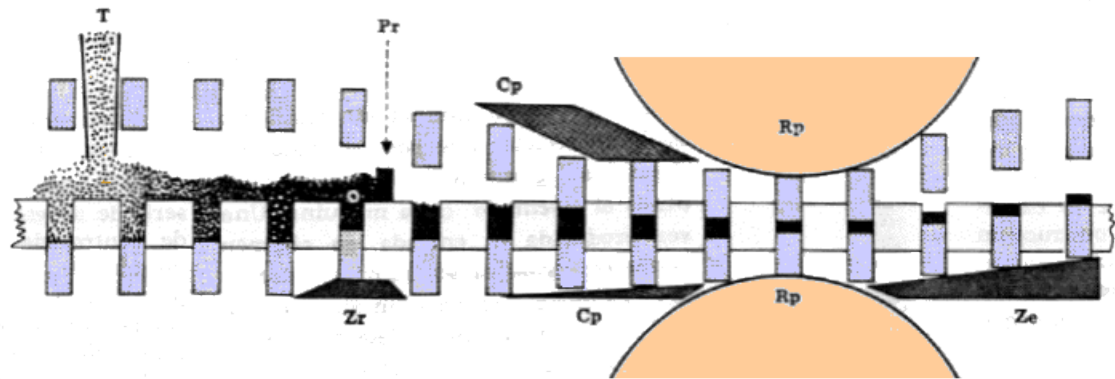
### Comprimidoras rotativas

La tolva-zapata de la excéntrica era móvil, en tanto que la matriz y la platina eran fijas. En las rotativas en cambio, la tolva es fija y la función de zapata de eyección la cumple otra pieza. La matriz y los punzones están adosados a una platina circular y se desplazan con ésta, que tiene un movimiento giratorio horizontal. La platina tiene una serie de matrices a la que acompañan en su giro, sus correspondientes punzones (superior e inferior). Las fases de compresión son las siguientes:

- **Alimentación.** La platina, en su marcha, pasa bajo la tolva fija y se carga de granulado. La cantidad de carga es superior al peso fijado; al continuar la platina su carrera los punzones inferiores se encuentran con la zapata Zr (figura de abajo) que regula el volumen final, rechazando el excedente, que es quitado por la pestaña Pr.
- **Precompresión.** Etapa característica de las excéntricas: para cumplir un empaquetamiento suave, dos cuñas de acero Cp producen una ligera compresión desde arriba y desde abajo engendrando la deformación elástica y el reacomodo de los gránulos.
- **Compresión.** Al terminar la zona de cuñas de compresión los punzones se encuentran con las ruedas de presión Rp que con un ligero toque terminan la

compresión, produciendo la deformación plástica y el forjado. El comprimido queda terminado.

- **Eyección.** Continuando su giro, la platina se encuentra con una pestaña de eyección que saca el comprimido fuera de pista, hacia un canal de caída.



*Ilustración 4: Representación del proceso de compresión rotativo. [2]*

## KillianRX

El modelo de comprimidora de este estudio es una KillianRX, de la casa ROMACO. Estas comprimidoras son del tipo excéntricas. Disponen de dos entradas de producto independientes la una de la otra, lado derecho y lado izquierdo. Cada entrada va a parar a un lado diferente de la máquina, donde se alimentan y comprimen a la vez. Esta doble compresión se debe a que la matriz y los punzones comprimen cada 180° [3]. Hay tres regulaciones que marcan la formación del comprimido:

- **Presión previa:** Marca la fuerza que se ejerce sobre el granulado en la etapa de precompresión.
- **Altura:** Determina el espacio entre punzones a la hora de comprimir, por lo tanto, afecta a la altura que tendrá el comprimido.
- **Dosis:** Regula la cantidad de granulado o polvo que se alimenta a la matriz.

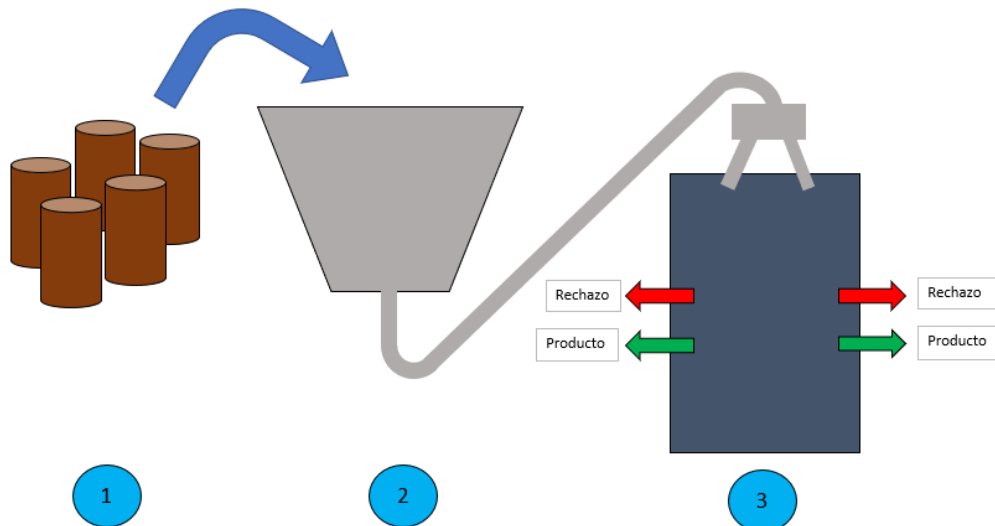


*Ilustración 5: Modelo Killian RX [3]*

A partir de estos tres ajustes se genera una presión principal, que es la etapa final de compresión realizada por las ruedas de presión  $R_p$ .

## PROCESO DE PRODUCCIÓN

El proceso planteado tiene el siguiente esquema:



*Ilustración 6: Representación gráfica del proceso productivo*

- 1- El paracetamol llega almacenado en bidones. Los bidones se introducen en depósitos denominados “bin” hasta llegar a la cantidad correspondiente a un lote de producción.
- 2- El paracetamol depositado en el “bin” sirve para alimentar a la comprimidora. Tiene una forma cónica para que el producto vaya cayendo hacia abajo, y a través de un sistema de transitube es transportado hacia la comprimidora.
- 3- En la comprimidora la alimentación se divide en dos partes, en una tolva a la derecha y otra a la izquierda, por lo que hay dos salidas en el sistema. Cada salida se divide en producto y rechazo. Ese rechazo es el que se quiere reducir, y puede ser ocasionado por:
  - Aspiración: En la matriz de la comprimidora se acumula cierta cantidad que no ha sido bien comprimida en los punzones. Puede deberse a un exceso de dosis, a una mala compresión de los punzones, a la propia naturaleza del fármaco ya que de por sí genera mucho polvo, etc.
  - Descarte por calidad: Comprimidos que no han sido bien formados, ya que se exfolian o no cumplen los requisitos de peso, altura, dureza, disgregación o friabilidad.
  - Descarte por metales: Son comprimidos que pueden estar bien formados pero que superan unos niveles límite de cantidad de metales.

Conociendo los principios del proceso, las pérdidas de paracetamol pueden ser debidas a tres principales factores:

- Persona: El operario encargado de la producción no domina el proceso lo suficiente como para ajustar la máquina al punto exacto.
- Máquina: La propia comprimidora no funciona correctamente, no comprime bien y genera pérdidas que no debería generar.
- Producto: El paracetamol procedente de los bidones no viene como debería, esto genera que no se pueda comprimir correctamente.

### Análisis de las pérdidas

A partir del paracetamol producido en el último año sale el siguiente resumen de las pérdidas totales:

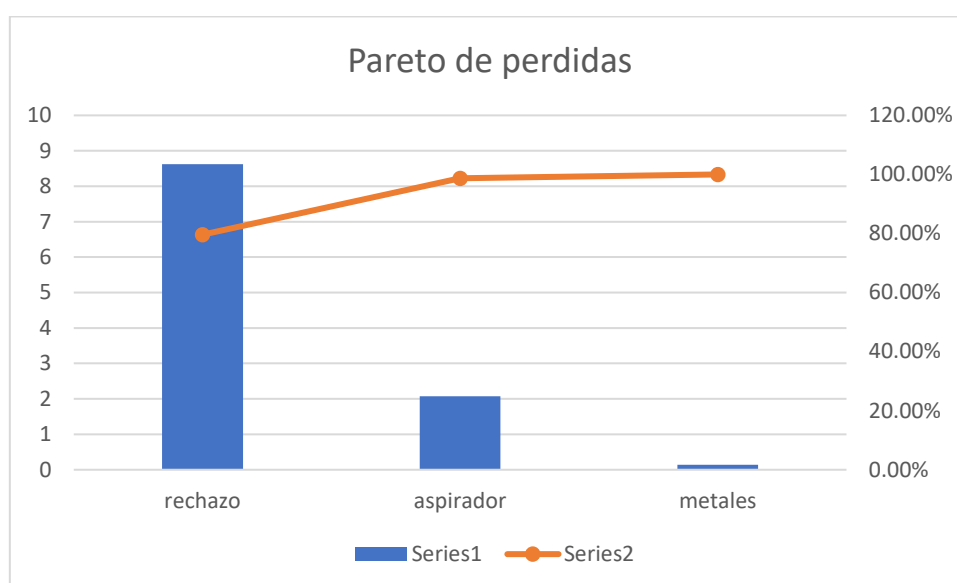


Ilustración 7: Gráfico Pareto de pérdidas

El rechazo es lo que genera más pérdidas en el proceso, la aspiración y los metales suponen un pequeño porcentaje al lado. Profundizando más, el rechazo se genera cuando los comprimidos no están bien formados, si los comprimidos no se forman bien quiere decir que la máquina no está ajustada con los parámetros adecuados (altura, dosis y precompresión). Repasando el histórico de producción se observa que:

Lote:	N001	N002	N003	N004	N005	N006	N007	N008	N009	N010
Fecha inicio	29/01/2018	30/01/2018	31/01/2018	31/01/2018	31/01/2018	01/02/2018	01/02/2018	02/02/2018	02/02/2018	05/02/2018
Peso materia prima [kg]	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500
Peso medio comprimido [mg]	725.825	727.06	725.83	725.42	725.805	727.05	725.26	725.615	728.15	727.145
Total KG comprimidos	465	502.2	484	494.6	481.4	500.6	495	495.6	481.2	494.8
KG aspirador	0.49	0.2	0.8	0.1	0.9	1.3	0.5	0.2	3	0.9
KG rechazo	20.2	3.5	12	3.6	10.8	1.4	3.8	3	12	4
KG detector	0.11	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.1	0.177	0.1

Ilustración 8: Datos de rendimientos de producción

El rechazo varía significativamente entre lote y lote. Una vez que el operario consigue ajustar los parámetros para un lote, al pasar al siguiente y sin tocar ningún ajuste la

máquina debería seguir produciendo correctamente, pero no es así. Trabajando bajo la hipótesis de que la máquina funciona correctamente a nivel mecánico y no desajusta, el hecho de que haya tanta variabilidad entre lotes debe ser a causa del producto, que, pese a ser siempre paracetamol no tiene las mismas características entre lote y lote, cosa que provoca que haya que ir reajustando la máquina.

Un producto en forma de granulo tiene dos características principales que pueden afectar a la compresión: densidad y PSD (distribución del diámetro de partícula). El más crítico de los dos y en el cual se centra este estudio es el PSD.

Cabe destacar que en cada lote suele haber un descuadre entre la cantidad de materia prima y la producida más las mermas. No se ha tenido en cuenta en el análisis porque no son mermas reales, si no errores de operario a la hora de pesar el material producido y las mermas.

## INFLUENCIA DEL PSD EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN

La distribución de diámetros afecta a un proceso como el de la compresión. Hay más parámetros que afectan al proceso, pero uno de los más críticos y en el que se centra este estudio es el PSD. Puede influir en:

- La viscosidad de la mezcla. Una mezcla más rica en gruesos tiene una viscosidad menor, y una rica en finos tiene una viscosidad mayor. La viscosidad influye en la dosis, ya que afecta a la fluidez de las partículas a la hora de introducirlas en la matriz.[4]
- Un mayor rango en la distribución de diámetros disminuye la viscosidad. [4]
- Afecta al reordenamiento de las partículas a la hora de comprimirse.
- El tamaño medio de partícula está relacionado con la fuerza de tracción y de dureza que puede afectar a un comprimido. [5]
- Influye en la deformación elástica y plástica que sufren las partículas cuándo se comprimen. [5]

Por lo tanto, dependiendo del producto, una correcta distribución de diámetros puede ser más fácil de comprimir y generar comprimidos con mejores características.

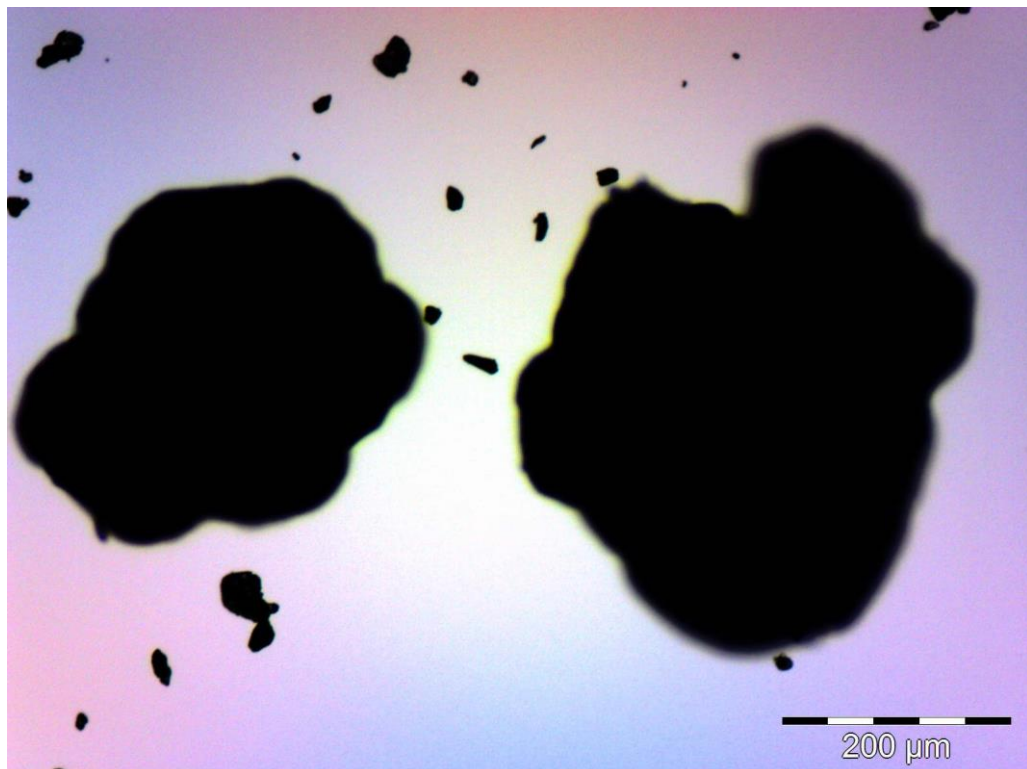
La morfología de la partícula también puede afectar al proceso [6], pero dada las limitaciones técnicas, se ha asumido una morfología esférica para todas las partículas.

## DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE DIÁMETROS DE PARTÍCULA (PSD)

Para diez muestras, cada una proveniente de un lote distinto, se ha calculado un diámetro medio y una distribución con el fin de ver si existe diferencias entre lotes. El método de análisis empleado es la microscopía óptica, con el soporte de un software para calcular de forma automática la superficie de cada partícula. El microscopio utilizado es un Olympus vertical BX53.

### Microscopio óptico

De cada lote se tomaron dos muestras de granulado representativas, a cada muestra se le hicieron diez fotos de diferentes partículas, sumando un total de 20 fotos para cada lote. El microscopio muestra la imagen de la partícula ampliada en 2D, cosa que limita una determinación exacta del diámetro para las que no se asemejan del todo a una esfera, por otro lado, permite ver el tipo de morfología.

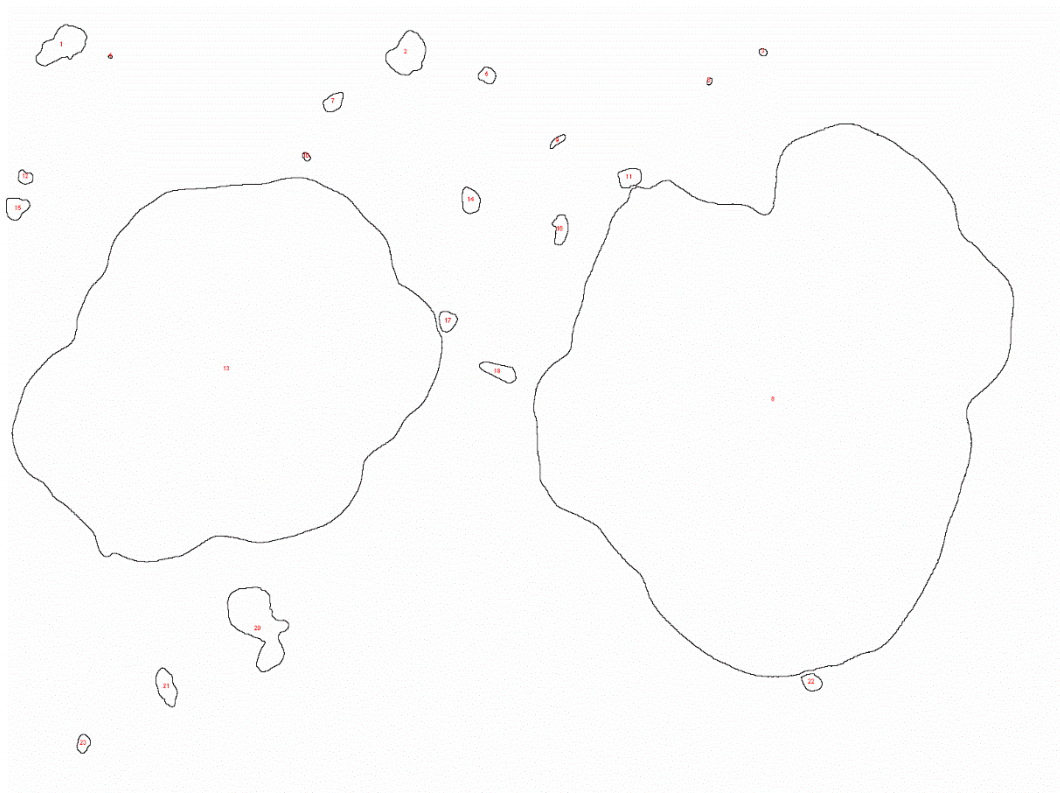


*Ilustración 9: Foto de partículas de paracetamol tomada con el microscopio óptico*



## ImageJ

ImageJ es un software que identifica las partículas de una fotografía y calcula la superficie para cada una de ellas. Solo hace falta introducir la escala.



*Ilustración 10: Foto analizada con ImageJ*

A partir de las fotografías de cada muestra se ha determinado la superficie de cada una de las partículas. Las partículas presentan una morfología similar a una esfera, pero con un perfil irregular, para calcular el diámetro de cada una de ellas se ha asumido una superficie circular, ya que asumir una geometría distinta para cada partícula no hubiera permitido calcular el PSD.

El diámetro medio y la distribución para cada muestra se muestra a continuación:

## Muestra 1

Rango de tamaño, um	Número	Fracción en número	Fracción porcentual %
[0-5)	404	0.464	46.437
[5-15)	210	0.241	24.138
[15-30)	102	0.117	11.724
[30-50)	58	0.067	6.667
[50-70)	37	0.043	4.253
[70-100)	28	0.032	3.218
>100	31	0.036	3.563
Total	870	1	100

Tabla 1: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 1

<i>Muestra 1</i>	
<b>Media</b>	<b>20.16</b>
Error típico	1.35
Mediana	5.95
Moda	0.63
Desviación estándar	39.69
Varianza de la muestra	1575.05
Curtosis	27.95
Coeficiente de asimetría	4.62
Rango	391.84
Mínimo	0.63
Máximo	392.47
Suma	17540.44
Cuenta	870
Nivel de confianza (95.0%)	2.64

Tabla 2: Análisis estadístico de la muestra 1

## Muestra 2

Rango de tamaño, um	Número	Fracción en número	Fracción porcentual %
[0-5)	394	0.50	50.19
[5-15)	211	0.27	26.88
[15-30)	100	0.13	12.74
[30-50)	30	0.04	3.82
[50-70)	7	0.01	0.89
[70-100)	6	0.01	0.76
>100	37	0.05	4.71
Total	785	1.00	100.00

Tabla 3: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 2

Muestra 2	
Media	21.27
Error típico	2.16
Mediana	4.98
Moda	0.89
Desviación estándar	60.54
Varianza de la muestra	3665.34
Curtosis	38.20
Coficiente de asimetría	5.53
Rango	712.14
Mínimo	0.63
Máximo	712.76
Suma	16700.79
Cuenta	785
Nivel de confianza (95.0%)	4.24

Tabla 4: Análisis estadístico de la muestra 2

### Muestra 3

Rango de tamaño, um	Número	Fracción en número	Fracción porcentual %
[0-5)	154	0.45	45.16
[5-15)	87	0.26	25.51
[15-30)	31	0.09	9.09
[30-50)	13	0.04	3.81
[50-70)	1	0.00	0.29
[70-100)	1	0.00	0.29
>100	54	0.16	15.84
Total	341	1.00	100.00

Tabla 5: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 3

<i>Muestra 3</i>	
<b>Media</b>	<b>48.75</b>
Error típico	5.76
Mediana	5.64
Moda	1.25
Desviación estándar	106.40
Varianza de la muestra	11319.91
Curtosis	13.33
Coeficiente de asimetría	3.27
Rango	781.69
Mínimo	0.63
Máximo	782.32
Suma	16625.27
Cuenta	341
Nivel de confianza (95.0%)	11.33

Tabla 6: Análisis estadístico de la muestra 3

## Muestra 4

Rango de tamaño, um	Número	Fracción en número	Fracción porcentual %
[0-5)	324	0.40	39.95
[5-15)	197	0.24	24.29
[15-30)	92	0.11	11.34
[30-50)	71	0.09	8.75
[50-70)	33	0.04	4.07
[70-100)	29	0.04	3.58
>100	65	0.08	8.01
Total	811	1.00	100.00

Tabla 7: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 4

<i>Muestra 4</i>	
Media	30.08
Error típico	2.04
Mediana	7.60
Moda	0.63
Desviación estándar	58.02
Varianza de la muestra	3365.89
Curtosis	17.82
Coeficiente de asimetría	3.76
Rango	527.28
Mínimo	0.63
Máximo	527.90
Suma	24391.90
Cuenta	811
Nivel de confianza (95.0%)	4.00

Tabla 8: Análisis estadístico de la muestra 4

## Muestra 5

Rango de tamaño, um	Número	Fracción en número	Fracción porcentual %
[0-5)	113	0.20	20.40
[5-15)	154	0.28	27.80
[15-30)	115	0.21	20.76
[30-50)	86	0.16	15.52
[50-70)	28	0.05	5.05
[70-100)	17	0.03	3.07
>100	41	0.07	7.40
Total	554	1.00	100.00

Tabla 9: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 5

<i>Muestra 5</i>	
<b>Media</b>	<b>36.92</b>
Error típico	2.95
Mediana	15.67
Moda	2.17
Desviación estándar	69.55
Varianza de la muestra	4836.59
Curtosis	34.79
Coeficiente de asimetría	4.93
Rango	798.69
Mínimo	0.63
Máximo	799.32
Suma	20451.50
Cuenta	554
Nivel de confianza (95.0%)	5.80

Tabla 10: Análisis estadístico de la muestra 5

## Muestra 6

Rango de tamaño, um	Número	Fracción en número	Fracción porcentual %
[0-5)	111	0.24	23.72
[5-15)	124	0.26	26.50
[15-30)	84	0.18	17.95
[30-50)	68	0.15	14.53
[50-70)	25	0.05	5.34
[70-100)	17	0.04	3.63
>100	39	0.08	8.33
Total	468	1.00	100.00

Tabla 11: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 6

<i>Muestra 6</i>	
<b>Media</b>	<b>39.67</b>
Error típico	3.64
Mediana	14.71
Moda	0.63
Desviación estándar	78.70
Varianza de la muestra	6193.59
Curtosis	27.60
Coeficiente de asimetría	4.69
Rango	745.74
Mínimo	0.63
Máximo	746.37
Suma	18567.71
Cuenta	468
Nivel de confianza (95.0%)	7.15

Tabla 12: Análisis estadístico de la muestra 6

## Muestra 7

Rango de tamaño, um	Número	Fracción en número	Fracción porcentual %
[0-5)	67	0.28	28.03
[5-15)	54	0.23	22.59
[15-30)	46	0.19	19.25
[30-50)	17	0.07	7.11
[50-70)	1	0.00	0.42
[70-100)	2	0.01	0.84
>100	52	0.22	21.76
Total	239	1.00	100.00

Tabla 13: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 7

<i>Muestra 7</i>	
<b>Media</b>	<b>68.65</b>
Error típico	7.59
Mediana	13.56
Moda	0.63
Desviación estándar	117.30
Varianza de la muestra	13758.30
Curtosis	5.50
Coeficiente de asimetría	2.27
Rango	672.61
Mínimo	0.63
Máximo	673.23
Suma	16408.05
Cuenta	239
Nivel de confianza (95.0%)	14.95

Tabla 14: Análisis estadístico de la muestra 7



## Muestra 8

Rango de tamaño, um	Número	Fracción en número	Fracción porcentual %
[0-5)	27	0.13	12.50
[5-15)	82	0.38	37.96
[15-30)	63	0.29	29.17
[30-50)	12	0.06	5.56
[50-70)	3	0.01	1.39
[70-100)	1	0.00	0.46
>100	28	0.13	12.96
Total	216	1.00	100.00

Tabla 15: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 8

<i>Muestra 8</i>	
Media	65.06
Error típico	10.57
Mediana	14.75
Moda	0.63
Desviación estándar	155.32
Varianza de la muestra	24123.67
Curtosis	19.42
Coeficiente de asimetría	3.95
Rango	1248.54
Mínimo	0.63
Máximo	1249.17
Suma	14051.93
Cuenta	216
Nivel de confianza (95.0%)	20.83

Tabla 16: Análisis estadístico de la muestra 8

## Muestra 9

Rango de tamaño, um	Número	Fracción en número	Fracción porcentual %
[0-5)	356	0.42	41.64
[5-15)	211	0.25	24.68
[15-30)	109	0.13	12.75
[30-50)	69	0.08	8.07
[50-70)	37	0.04	4.33
[70-100)	31	0.04	3.63
>100	42	0.05	4.91
Total	855	1.00	100.00

Tabla 17: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 9

<i>Muestra 9</i>	
<b>Media</b>	<b>23.16</b>
Error típico	1.49
Mediana	7.39
Moda	0.63
Desviación estándar	43.64
Varianza de la muestra	1904.51
Curtosis	26.18
Coeficiente de asimetría	4.40
Rango	439.59
Mínimo	0.63
Máximo	440.22
Suma	19800.41
Cuenta	855
Nivel de confianza (95.0%)	2.93

Tabla 18: Análisis estadístico de la muestra 9

## Muestra 10

Rango de tamaño, um	Número	Fracción en número	Fracción porcentual %
[0-5)	254	0.48	47.65
[5-15)	175	0.33	32.83
[15-30)	31	0.06	5.82
[30-50)	10	0.02	1.88
[50-70)	6	0.01	1.13
[70-100)	3	0.01	0.56
>100	54	0.10	10.13
Total	533	1.00	100.00

Tabla 19: Rangos de tamaño de partícula de la muestra 10

<i>Muestra 10</i>	
<b>Media</b>	<b>32.66</b>
Error típico	3.56
Mediana	5.28
Moda	0.63
Desviación estándar	82.12
Varianza de la muestra	6744.46
Curtosis	18.66
Coeficiente de asimetría	3.85
Rango	766.48
Mínimo	0.63
Máximo	767.11
Suma	17407.25
Cuenta	533
Nivel de confianza (95.0%)	6.99

Tabla 20: Análisis estadístico de la muestra 10

## Resumen resultados

Para cada muestra hay un número total de partículas analizadas. Según las partículas que aparecían en cada foto tomada hay más o menos. Esto afecta al nivel de confianza, que cuanto mayor es la cuenta total, mejor es el nivel de confianza al 95 %. Las desviaciones estándar son grandes, pero esto es debido a que los rangos de partícula pueden ir desde 1  $\mu\text{m}$  hasta más de 700  $\mu\text{m}$ , dependiendo de la muestra. Todas las muestras son más ricas en finos (entre 0 y 5  $\mu\text{m}$  y entre 5 y 15  $\mu\text{m}$ ). El rango entre 15-30 y 30-50 es el siguiente en predominar. El más pobre es entre 50-70  $\mu\text{m}$  y 70-100  $\mu\text{m}$ , casi no hay partículas entre esos dos rangos, incluso llega a predominar más las partículas gruesas, las que superan las 100  $\mu\text{m}$ . En algunas muestras se llega a dar que el segundo rango en predominar es el de los gruesos ( $>100 \mu\text{m}$ ). A continuación, se muestra una tabla resumen de los diámetros medios.

Nº muestra	D ( $\mu\text{m}$ )
1	20.16
2	21.27
3	48.75
4	30.07
5	36.91
6	39.67
7	68.65
8	65.05
9	23.15
10	32.66

*Tabla 21: Resumen diámetros medios de cada muestra*

Pese a que las distribuciones de partícula son similares, los diámetros medios no lo son. Esto evidencia lo que se esperaba: hay diferencias de PSD entre las distintas muestras, y por lo tanto entre los distintos lotes de fabricación.

## ENSAYO DE COMPACTACIÓN

Con este pequeño ensayo se quiere evidenciar que las diferencias de PSD entre lotes provocan que no todos los comprimidos se formen igual. De cada lote se han tomado tres muestras de igual masa y han sido comprimidas aplicando la misma presión, para así asegurar el mismo grado de compactación. Los comprimidos generados tienen una geometría cilíndrica de espesor muy fino, asemejándose a una película fina.



*Ilustración 11: Foto frontal de un comprimido*



*Ilustración 12: Foto de perfil de un comprimido*

Para generar comprimidos de esta geometría concreta, se ha utilizado una prensa de preparación de pastillas para Espectroscopia FT-IR. Por su sensibilidad y capacidad de compactación de una gran variedad de muestras y granulometrías, resulta un sistema significativo para la estimación de la respuesta de la mezcla sólida, ante una presión de compactación. En dicho sistema se introducía la muestra y se le aplicaba una cierta presión manualmente.

- Masa de cada muestra: 0,2 g
- Fuerza aplicada: 5,3 toneladas
- Superficie de compactación: 0.000123 m<sup>2</sup>

Para comprobar las diferencias entre comprimidos formados a las mismas condiciones se determinó lo siguiente:

### Grado de exfoliación

El grado de exfoliación es la cantidad de paracetamol que no ha sido compactado, y por lo tanto se ha desprendido una cierta cantidad. Es la diferencia entre la masa antes de compactar y la del comprimido formado.

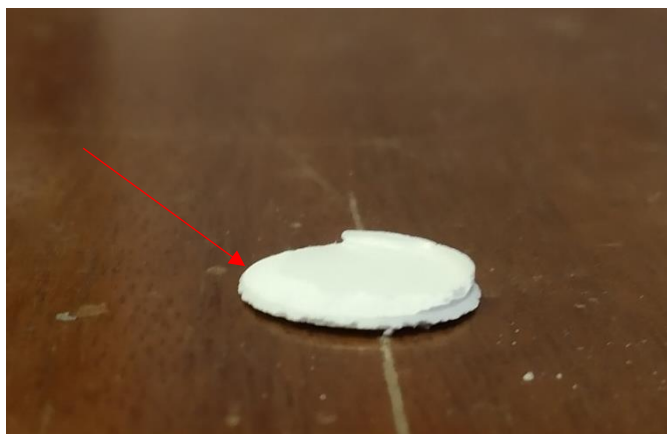
### Espesor y diámetro del comprimido

Con un pie de rey se ha medido el espesor y el diámetro de cada comprimido. El pie de rey tiene un error de 0,05 mm.

## Densidad

Con la masa y el volumen obtenido a partir del espesor y el diámetro del comprimido, se ha determinado la densidad al grado de compactación.

Pese a que el comprimido sufre una cierta exfoliación y por lo tanto modifica su geometría de cilindro, se ha asumido un cilindro perfecto para el cálculo del volumen, ya que de lo contrario complicaba demasiado su determinación.



*Ilustración 13: Foto perfil exfoliado*

## Resultados

Para demostrar que el PSD afecta en la compactación del paracetamol, se ha determinado el grado de compactación y la exfoliación para cada muestra. Si el producto fuera siempre igual, aplicando las mismas condiciones de trabajo los comprimidos deberían ser siempre iguales y no haber problemas. Con cada muestra de paracetamol se realizaron tres ensayos de compactación y se pesaron posteriormente para calcular la cantidad exfoliada. La tabla de abajo recoge la media obtenida para cada muestra.

Fuerza compactación (ton.)
5,3

Muestra	Muestra (g)	Pastilla (g)	Exfoliación (g)
1	0.205	0.177	0.028
2	0.204	0.189	0.015
3	0.204	0.182	0.022
4	0.202	0.185	0.017
5	0.202	0.169	0.033
6	0.203	0.177	0.025
7	0.206	0.172	0.034
8	0.203	0.174	0.029
9	0.203	0.179	0.024
10	0.207	0.179	0.028

*Tabla 22: Grados de exfoliación de cada muestra*

El grado de compactación es cuanta cantidad de producto hay en un determinado volumen después de ser comprimido, para saberlo se calcula la densidad. Teniendo en

cuenta que los comprimidos no se exfoliaran, la densidad para cada uno de ellos sería la siguiente:

Muestra	D(mm)	e (mm)	V(mm <sup>3</sup> )	V(ml)	p sin exfoliar (g/ml)
1	13.20	0.90	123.16	0.123	1.66
2	13.00	0.80	124.10	0.124	1.64
3	13.00	0.85	119.87	0.120	1.70
4	13.00	0.85	111.98	0.112	1.81
5	13.40	0.85	112.82	0.113	1.79
6	12.90	0.80	106.19	0.106	1.91
7	13.10	0.90	123.16	0.123	1.67
8	13.20	0.90	104.56	0.105	1.94
9	13.35	0.80	112.82	0.113	1.80
10	13.25	0.90	121.30	0.121	1.71

*Tabla 23: Grado de compactación de cada muestra (1)*

Todas las muestras tienen la misma masa antes de ser compactadas, pero todas tienen un grado de exfoliación distinto, además todas tienen una densidad diferente, es decir que pese a ser sometidas a las mismas condiciones de compactación no se comprimen igual.

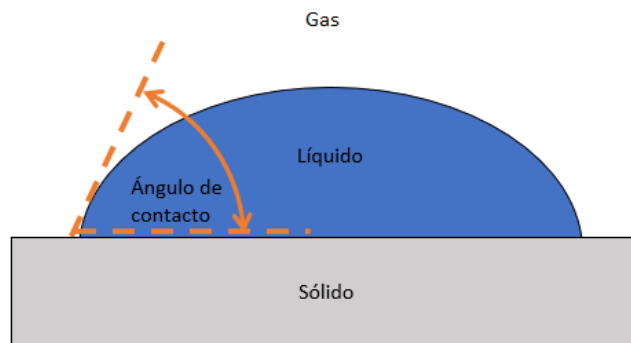
## INFLUENCIA DEL PSD EN LA DISOLUCIÓN DEL PARACETAMOL

Ante el estudio de la influencia del PSD en la compresión del paracetamol surge la idea de comprobar también si el diámetro medio y la distribución afectan al producto una vez está en forma de comprimido. Un comprimido debe cumplir que cuando se ingiere se disuelve y se libera el fármaco en el medio. Modificar una distribución de diámetros puede ser que afecte al comprimido final, generando por ejemplo una forma muy compactada y poco porosa que no se libera en el medio. Para saber si el PSD influye en este aspecto, se ha realizado un nuevo estudio centrado en el “Drug Delivery”, comparando entre las diferentes muestras y buscando una relación entre diámetros. Para contrastar el comportamiento del comprimido, también se estudiará el “drug delivery” del granulado.



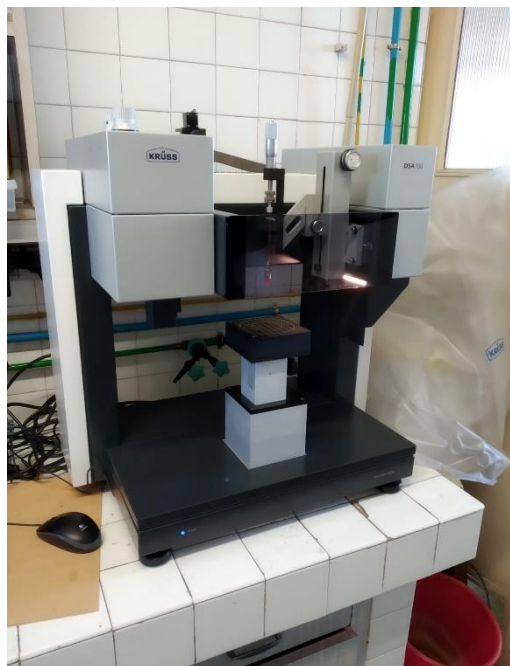
## ÁNGULO DE CONTACTO

El ángulo de humectancia se refiere al ángulo que forma la superficie de un líquido al entrar en contacto con un sólido. El valor del ángulo de contacto depende principalmente de la relación que existe entre las fuerzas adhesivas entre el líquido y el sólido y las fuerzas cohesivas del líquido.[7] A mayor porosidad de la superficie sólida el ángulo será más pequeño, y a menor porosidad lo será más grande. En el caso de un comprimido, contra más compactado esté menos porosa será la superficie de contacto, por lo que el ángulo será mayor y la entrada de agua al comprimido más lenta.



*Ilustración 14: Representación gráfica del ángulo de contacto*

El aparato de medición de ángulo de contacto de la casa Krüss modelo DSA100, permite determinar el ángulo que se forma entre una superficie y una gota de un líquido concreto, en este caso paracetamol agua. Con una cámara fotografía la gota de agua y con un software permite medir los ángulos.



*Ilustración 15: Instrumento de ángulo de contacto  
Krüss DSA100*

## Resultados

Para cada muestra se determinó el ángulo de contacto con una gota de agua y buscar una relación con el diámetro medio de partícula.

Muestra	D(um)	Ángulo
1	20.16	45.20
2	21.27	53.50
3	48.75	53.20
4	30.00	59.00
5	36.91	49.00
6	39.67	39.90
7	68.65	45.80
8	65.00	46.70
9	23.16	47.40
10	32.66	47.60

Tabla 24: Ángulos de contacto de cada muestra

Consultar el Apéndice 1 para ver las imágenes de cada ángulo de contacto

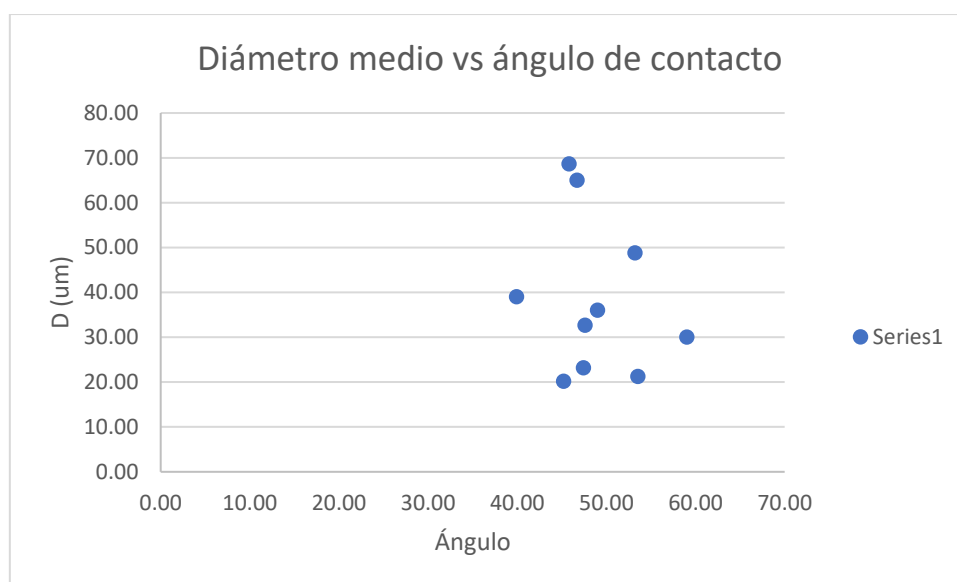
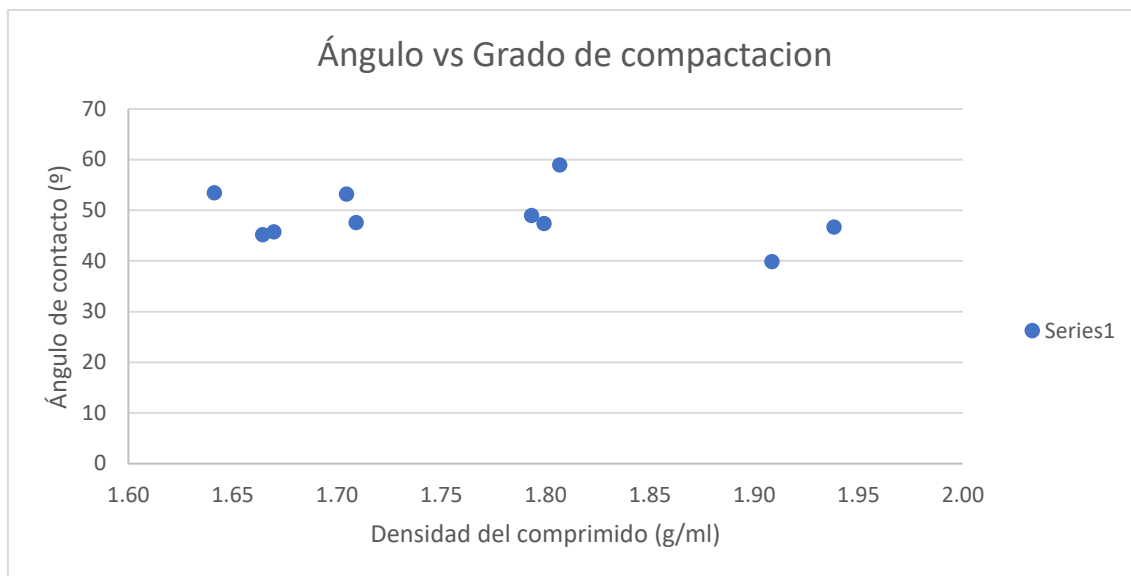


Ilustración 16: Gráfico del ángulo de contacto y el diámetro medio

No se aprecia una relación directa entre el diámetro medio y el ángulo de contacto, pero sí que los ángulos se mantienen dentro de unos márgenes, entre 40º y 60º. El ángulo no depende del diámetro del gránulo, ya que una vez compactado se convierte en una superficie lisa con cierta porosidad. De lo que si depende es del grado de compactación, cuánto mayor sea su compactación mayor será el ángulo.



*Ilustración 17: Gráfico del ángulo y el grado de compactación*

El ángulo de contacto se mantiene dentro de unos márgenes en función de la densidad. La porosidad de cada comprimido no es siempre igual. Habría que realizar más ensayos con un rango de valores de densidad más alto, para comprobar con certeza que a mayor densidad menor ángulo de contacto y por lo tanto menor porosidad.

La interacción entre el agua y el comprimido no depende del PSD, este se comporta como una superficie plana, con cierto grado de porosidad. Depende del grado de compactación, cuanto más poroso sea más rápido entrará el agua en el sistema y antes se disolverá el paracetamol en el agua. Pero no hay que olvidar que el grado de compactación sí que está influido por el PSD, dependiendo de la distribución se pueden conseguir diferentes grados, pudiendo llegar a encontrar los más óptimos para la interacción entre agua y paracetamol.

Con este experimento se comprueba que la liberación de paracetamol de en un comprimido lo reina la superficie de contacto y su grado de porosidad.

## TEORÍA DEL “DRUG DELIVERY”

### Ecuación de Higuchi

El “drug delivery” se refiere a enfoques, formulaciones, tecnologías y sistemas para transportar un compuesto farmacéutico en el cuerpo según sea necesario para lograr de manera segura el efecto terapéutico deseado. La forma de administración afecta tanto a la cantidad como a la duración del fármaco. Está muy relacionado con la forma de dosificación y la vía de administración, ya que un fármaco puede estar en forma de comprimido, cápsula, granulado, etc. y administrarse de forma oral, intravenosa, etc.

En este proyecto se estudiará como se libera el paracetamol en función del tiempo en dos formas de dosificación distintas: en forma de granulado, es decir antes de ser comprimido, y en forma de tableta.

Existen una serie de modelos matemáticos que describen la difusión del medicamento y permiten calcular el coeficiente de difusión,  $D$ . La ecuación de Higuchi describe la tasa de liberación para diferentes geometrías [8], el modelo básico es:

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{D(2c_0 - c_s)c_s t} \quad \text{for } c_0 > c_s$$

Ecuación 1

Donde  $M_t$  es la cantidad de producto liberado en un tiempo  $t$ ,  $A$  es la superficie expuesta,  $D$  es el coeficiente de difusión, y  $c_0$  y  $c_s$  es la concentración inicial y la solubilidad del producto en el medio, respectivamente. La Ecuación 1 puede ser simplificada como:

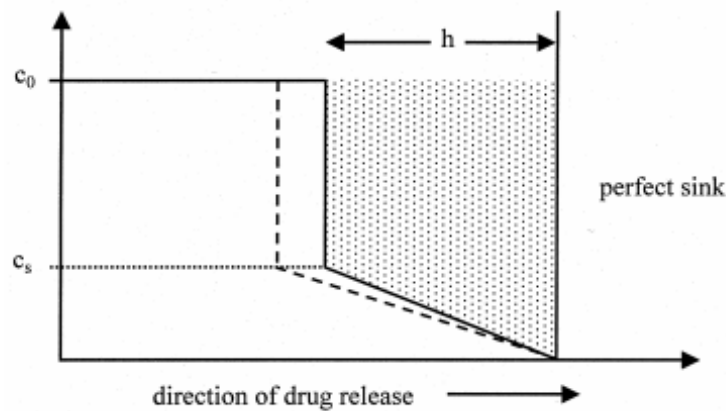
$$\frac{M_t}{M_\infty} = K\sqrt{t}$$

Ecuación 2

Donde  $M_\infty$  es la cantidad de producto liberado para un tiempo infinito, y la  $K$  es la constante que refleja todas las demás variables del sistema. Sin embargo, a la hora de aplicar la ecuación de Higuchi (Ecuación 2) hay que suponer que:

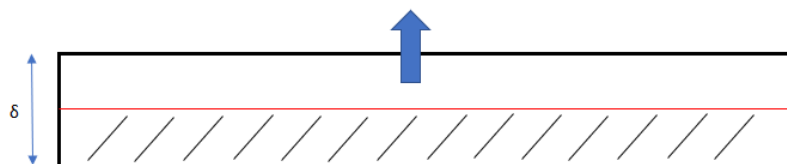
- 1- La concentración inicial en el sistema es mucho más alta que la solubilidad del producto. Esto se demuestra con el siguiente caso. Los perfiles de concentración resultantes de un fármaco suspendido inicialmente en una pomada se muestran en la Ilustración 18. La línea continua representa la concentración del fármaco después de una exposición con la pomada para un cierto tiempo. Hay una discontinuidad a una distancia  $h$  por encima de la superficie donde el gradiente de concentración es constante. La concentración inicial es mucho más alta que la solubilidad del fármaco, pero para un cierto tiempo la línea discontinua representa la nueva concentración. Por lo tanto, la línea discontinua aguda

muestra un nuevo perfil de concentración. Para estas condiciones surge la relación entre la ratio de liberación del fármaco y la raíz cuadrada de  $t$ .



*Ilustración 18: Estado pseudoestable aplicado a la ecuación clásica de Higuchi*

- 2- El análisis matemático de la difusión está basado en la difusión unidimensional, de este modo el efecto del borde es negligible.
- 3- El diámetro de las partículas en suspensión es mucho más pequeño que el espesor del sistema.
- 4- El hinchazón o disolución de la pomada es negligible.
- 5- La difusividad del fármaco es constante.
- 6- Condición de "perfect sink"



*Ilustración 19: Representación de condición de "perfect sink"*

En estas condiciones solo se considera que hay transporte másico en la superficie superior, ya que la otra no está en contacto directo con el medio. La difusión por el espesor es despreciable en comparación al área ( $A \gg \delta$ ).

- 7- El fármaco está inicialmente distribuido de forma homogénea a través de la película.
- 8- El coeficiente de difusión dentro de la pomada es constante y no depende del tiempo o la posición dentro de la película.

Una proporcionalidad entre la cantidad fraccionada de liberación de fármaco y la raíz cuadrada del tiempo también puede derivarse de la solución exacta de la segunda ley de difusión de Fick para películas delgadas de espesor  $\delta$  en condiciones de sumidero

perfectas, concentración inicial uniforme del fármaco con  $C_0 > C_s$  y suponiendo difusividades constantes:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{Dt}{\delta^2} \right)^{1/2} \left\{ \pi^{-1/2} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{erfc} \frac{n\delta}{2\sqrt{Dt}} \right\}$$

Ecuación 3

Para tiempo cortos, donde  $M_t/M_\infty < 0,6$ , la ecuación se puede simplificar y queda de la siguiente forma:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{Dt}{\pi \delta^2} \right)^{1/2} = k' \sqrt{t}$$

Ecuación 4

Donde  $k'$  o  $K_h$  es la constante de Higuchi, y  $\delta$  es el espesor de la película dividido entre dos[9]. La Ecuación 4 solo es válida para películas delgadas, en este estudio se trata con comprimidos de forma cilíndrica y con un espesor muy fino, de esta forma se podrá aplicar la simplificación de Higuchi para calcular el coeficiente de difusión aparente para tiempo cortos.

Existe otra expresión para una geometría esférica, donde la liberación radial unidimensional de una esfera de radio  $a$ , bajo perfecto sumidero inicial y condiciones de contorno, con un constante coeficiente de difusión del fármaco  $D$ , la segunda ley de Fick puede ser escrito como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp \left[ \frac{-Dn^2 \pi^2 t}{a^2} \right]$$

Ecuación 5

Para tiempo cortos, donde  $M_t/M_\infty < 0,15$ , la ecuación queda de la siguiente forma:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 6 \left( \frac{Dt}{\pi R^2} \right)^{1/2} t^{1/2}$$

Ecuación 6

Donde  $R$  es el radio de la esfera [10]. La Ecuación 6 es la utilizada en este estudio para determinar el coeficiente de difusión aparente del paracetamol en forma de granulado. Las suposiciones de Higuchi están explicadas con el uso de una pomada asumiendo una película fina. Son igual de aplicables para comprimidos muy finos y para esferas [10].

### Ley de potencia

La ecuación de Higuchi que aproxima la solución de la segunda ley de Fick para una película fina es un caso concreto de la ley de potencia. Su expresión es:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = kt^n$$

Ecuación 7

Donde  $n$  es el exponente que indica el tipo de mecanismo durante la liberación del fármaco. Las Ecuaciones 4 y 6 son un caso concreto donde  $n=0,5$  y el mecanismo es una difusión Fickiana.

Exponent, $n$			Drug release mechanism
Thin Film	Cylinder	Sphere	
0.5	0.45	0.43	Fickian diffusion
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Anomalous transport
1.0	0.89	0.85	Case-II transport

Tabla 25: Exponente 'n' de la ley de potencia y el mecanismo de liberación de diferentes geometrías. Recuperado de: J.Siepmann y N.A Peppas "Modeling of drug release from delivery system based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)

La difusión Fickiana indica que hay una liberación del fármaco controlada por difusión. En el caso de una película fina podría ejemplificarse como que entra en el sistema una cierta cantidad de agua y se libera una cierta cantidad de paracetamol. El caso dos de transporte indica que la liberación del fármaco está controlada por la hinchazón, es decir, el agua ha entrado por todo el comprimido y este ha empezado a desmoronarse. El transporte anómalo puede describirse como una superposición de los dos fenómenos. Para casos en los que  $n$  sea menor de 0,5 quiere decir que no hay liberación del fármaco en el medio.

### Coeficiente de difusión aparente ( $D_{ap}$ )

El cálculo del coeficiente de difusión tanto para las esferas de granulado como para los comprimidos es aparente. El transporte másico que se estudia es el intercambio directo entre el paracetamol que sale del comprimido y esferas y el agua que entra. El cálculo de la difusión del paracetamol dentro de la pastilla y como se desplaza en función del agua que entra, proporcionaría el coeficiente de difusión real, pero con los medios disponibles no es posible realizar este tipo de ensayo.

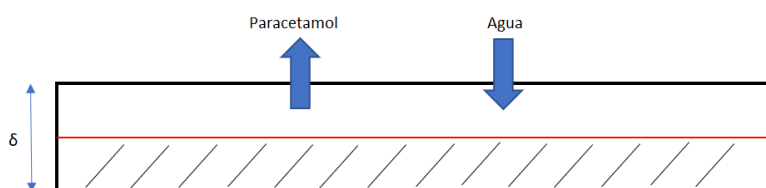


Ilustración 20: Representación gráfica de la difusión aparente

## COEFICIENTES DE DIFUSIÓN

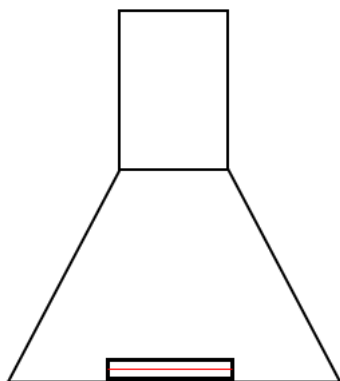
### Ensayo experimental

Para cada lote se ha calculado el coeficiente de difusión  $D$ , de una muestra de granulado y de una muestra después de compactar, es decir de un comprimido. El ensayo experimental consistía en lo siguiente:

- Introducir una cierta cantidad de paracetamol en agua a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  con una relación de baño de  $0,001\text{g/ml}$ . De esta forma se asegura que todo el paracetamol se pueda disolver.
- Tomar una muestra cada cierto tiempo: 1 min, 2 min, 3 min, 5 min, 10 min, 20 min, 40 min y pasadas varias horas.
- Observar cada muestra en el espectrofotómetro y determinar la absorbancia de cada una, para así poder saber la concentración de paracetamol liberado en un cierto tiempo. El modelo de espectrofotómetro es un Shimadzu UV-2401.
- Realizar el mismo ensayo para muestras de concentración conocida (paracetamol “puro”) para poder construir una recta de calibración.

De esta forma se puede determinar la cantidad de paracetamol liberado en un cierto tiempo, tanto para el granulado como para el comprimido.

Para el ensayo de los comprimidos se ha asumido una geometría de película muy fina, donde se desprecia el transporte másico del espesor. De esta forma solo se tiene en cuenta la cara lisa de la pastilla, la que no está exfoliada, ya que la otra cara está en contacto con la base del Erlenmeyer y no hay transporte másico.



*Ilustración 21: Representación comprimido en el Erlenmeyer*

Datos:

- Solubilidad paracetamol a  $20^{\circ}$ :  $1,4\text{ g/ml}$  [11]



### Recta de calibración

Como el método para determinar la concentración de una muestra es la espectrometría, se ha construido una recta de calibración a partir de concentraciones conocidas. Se ha cogido una muestra aleatoria y se ha triturado hasta tener un tamaño de partícula muy pequeño, para así asegurar que todo el paracetamol disuelto es liberado al medio desde el primer instante.

Concentración muestra madre (mg/L)
240

Muestra	V tomado (ml)	V diluido (ml)	Concentración diluida (mg/L)	Absorbancia 1
1	0.10	100	0.24	0.002
2	0.30	100	0.72	0.006
3	0.40	100	0.96	0.014
4	0.50	100	1.20	0.031
5	1.00	100	2.40	0.110
6	0.50	25	4.80	0.165
7	0.70	25	6.72	0.318
8	0.80	25	7.68	0.395
9	1.00	25	9.60	0.528
10	1.50	25	14.40	0.784
11	2.00	25	19.20	1.050
12	3.00	25	28.80	1.593
13	5.00	25	48.00	2.979
14	6.00	25	57.60	3.369
15	8.00	25	76.80	3.776

Tabla 26: Concentraciones y absorbancias de la muestra madre

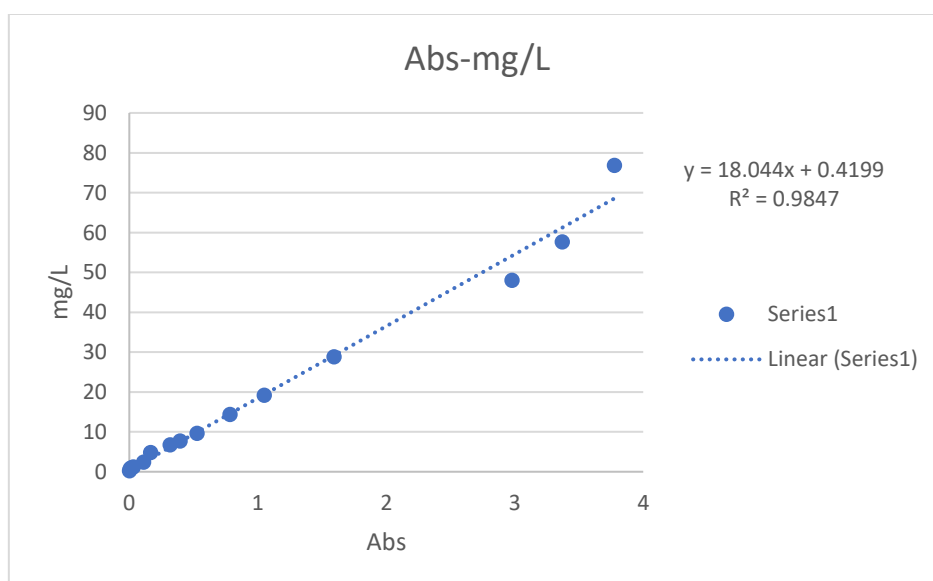


Ilustración 22: Gráfico recta calibración

La recta de calibración es:

$$y = 18.044x + 0.4199$$

*Ecuación 8*

Donde 'y' es la concentración en mg/L y 'x' es la absorbancia.

### Resultados Granulado muestra 3

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	D medio (um)
104	0.1	1040	48.75

*Tabla 27: Datos de la muestra (granulado)*

nº muestra	Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
0	0	0	0	0
1	1	0.043	1.196	0.120
2	2	0.133	2.820	0.282
3	3	0.179	3.650	0.365
4	5	0.213	4.263	0.426
5	10	0.326	6.302	0.630
6	20	0.427	8.125	0.812
7	40	0.557	10.470	1.047
8	720	0.584	10.958	1.096

*Tabla 28: Concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado)*

Tiempo (min)	V tomado (ml)	V diluido (L)
1	1	0.1
2	1	0.1
3	1	0.1
5	1	0.1
10	1	0.1
20	1	0.1
40	1	0.1
720	1	0.1

*Tabla 29: Volumen de cada muestra (granulado)*

A partir de la muestra madre y de la recta de calibración obtenida (1), se ha podido calcular la concentración para cada muestra en un instante de tiempo determinado a partir de la absorbancia dada por el espectrofotómetro.

$$\text{Concentración (mg/L)} = 18.044 * A + 0.4199$$

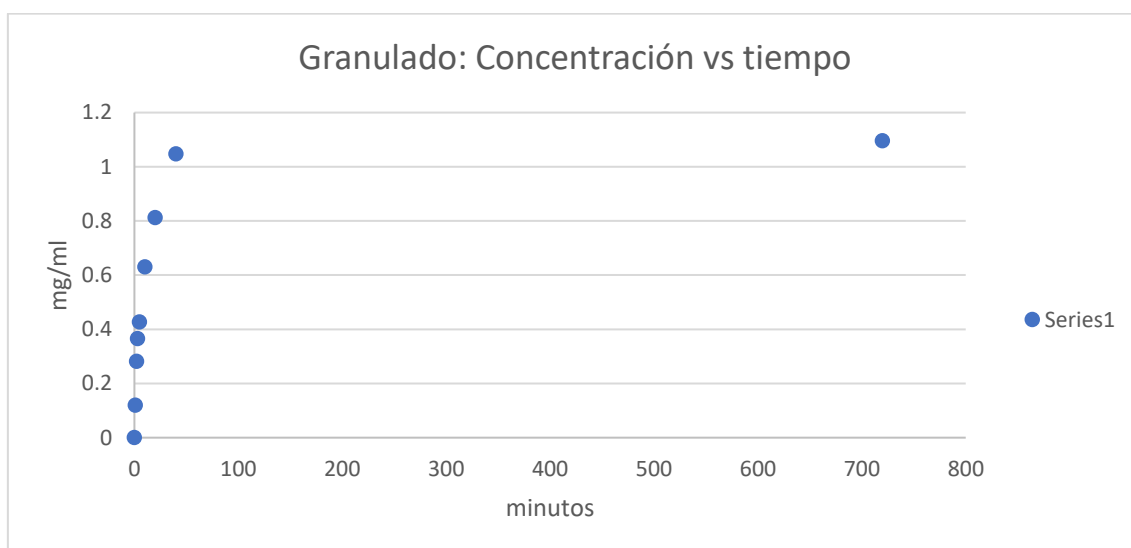
*Ecuación 9*

Cada muestra fue diluida para que entrara dentro del rango de absorbancias de la muestra madre, por lo tanto, la concentración obtenida corresponde a la diluida para un volumen concreto. Conociendo el volumen tomado y el de disolución en cada muestra, puede obtenerse la concentración real correspondiente al paracetamol liberado en cada instante de tiempo, es decir:

$$\text{Concentración real (mg/ml)} = \frac{\text{Concentración diluida (mg/L)} * \text{V diluido(L)}}{\text{V tomado (ml)}}$$

*Ecuación 10*

A partir de la concentración real sale la siguiente gráfica:



*Ilustración 23: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (1)*

La concentración aumenta en función del tiempo, tal y como era de esperar. Aparentemente la evolución tiene una tendencia lineal, donde a partir de t=40 min la concentración en el sistema se mantiene constante. Si se amplía la gráfica descartando el valor de t=720 min se observa lo siguiente:

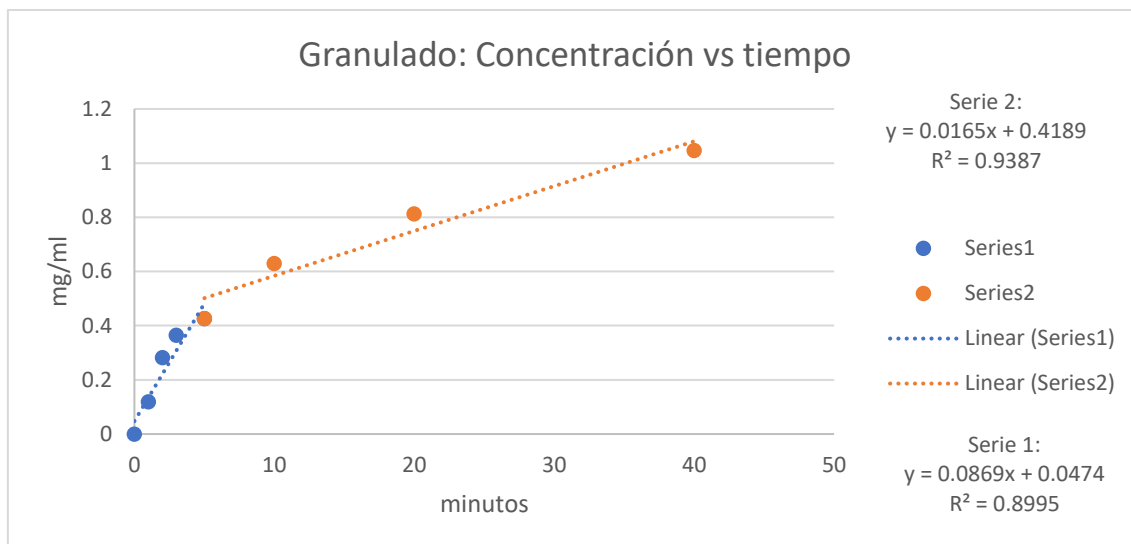


Ilustración 24: : Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (2)

La evolución de la concentración en función del tiempo tiene dos tendencias ligeramente distintas, de  $t=0$  a  $t=5$  min, y de  $t=5$  min a  $t=40$  min. Las dos tendencias son lineales pero cambia el pendiente. El granulado a diferencia de un comprimido no presenta mucha resistencia a ser liberado, ya que el agua entra directamente por los poros del granulo y empieza a actuar el mecanismo de liberación, de aquí que en el primer tramo la liberación de paracetamol al medio es más rápida (tiene mayor pendiente) . Pasado cierto tiempo el fármaco se libera más lentamente ya que el agua debe penetrar hasta el fondo de las partículas. Finalmente se genera un equilibrio físico hasta el punto de que no se libera más paracetamol.

Para obtener un coeficiente de difusión aparente y entender el comportamiento de difusión, hay que aplicar las ecuaciones de Higuchi.

GRANULADO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.120	0.109	60
2	0.282	0.257	120
3	0.365	0.333	180
4	0.426	0.389	300
5	0.630	0.575	600
6	0.812	0.741	1200
7	1.047	0.956	2400
8	1.096	1.000	43200

Tabla 30: Concentración en función del tiempo (granulado)

La fila de color amarillo corresponde a la concentración en tiempo infinito (Minf), donde tiempo infinito es un valor muy grande respecto del resto hasta tal punto que puede considerarse infinito. En este caso son 720 min que corresponde a los 43200 segundos.

Como se explicó en la teoría del “drug delivery” la ley de potencia describe el tipo de comportamiento que predomina en el sistema.

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = kt^n$$

Ecuación 7

‘n’ describe el comportamiento, conociendo ‘Mt/Minf’ y ‘t’ y transformando la ecuación a escala logarítmica, se obtiene ‘n’.

$$\text{Log} (M_t/M_{\infty}) = \log(t) * n - K$$

Ecuación 11

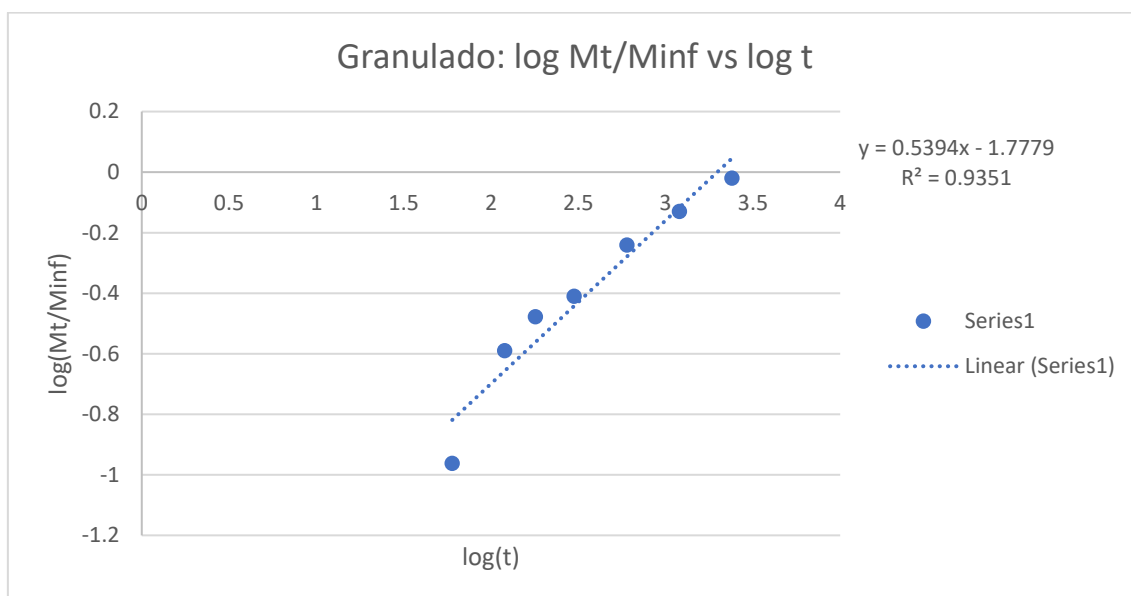


Ilustración 25: Gráfica logarítmica (granulado)

Si se observa la nueva gráfica no se aprecia tan claramente las dos tendencias distintas mostradas anteriormente, por eso al final se trata toda la evolución como una única tendencia.  $n=0,5394$  es un valor entre 0,43 y 0,85, que para esferas significa un comportamiento anómalo. Se puede deducir que al ser un valor próximo a 0,43, las esferas del paracetamol excipientado siguen un comportamiento Fick pero a su vez comienzan a comportarse como un Caso-II de transporte.

Higuchi solo puede aplicarse para comportamientos Fickianos y tiempos cortos ( $M_t/M_{\infty} < 0,15$ ), es decir que asumiendo una  $n=0,5$  y trabajando bajo las hipótesis de Higuchi explicadas en la teoría del “drug delivery”, se obtiene la siguiente gráfica:

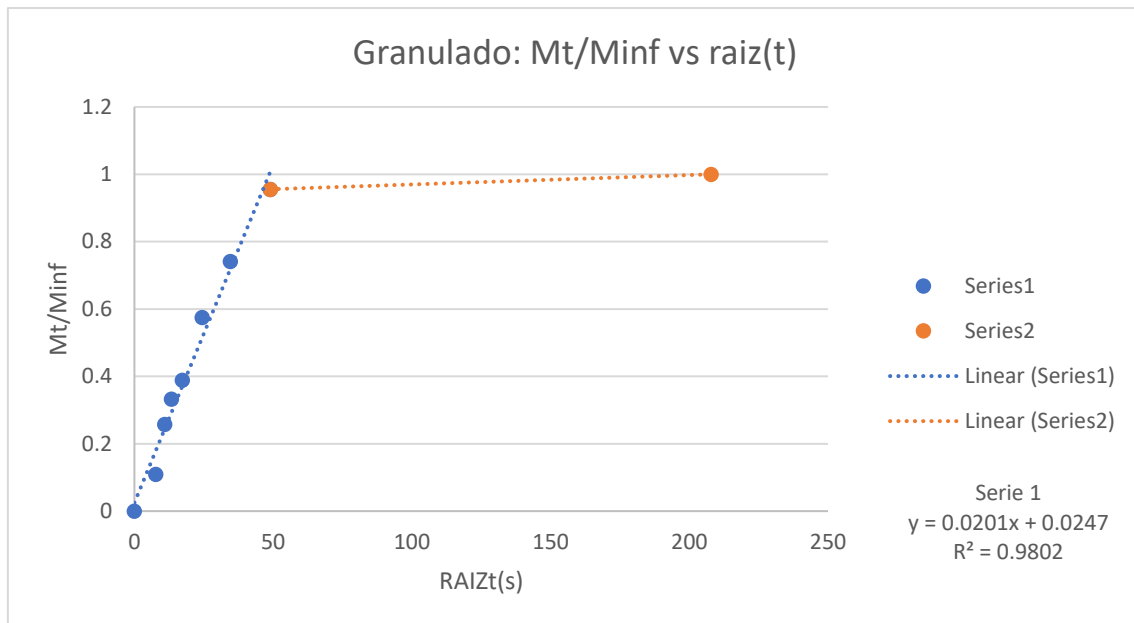


Ilustración 26: Gráfica raíz de t (granulado)

Con esta gráfica se vuelve a evidenciar que en general el mecanismo de liberación sigue la misma tendencia para todo el tiempo, menos cuando se llega al equilibrio, por eso se calcula un único coeficiente de difusión aparente. La ecuación de la gráfica corresponde a  $M_t/M_{inf} = K_H * t^{0,5} + 0,0247$ . La serie 1 es prácticamente lineal en todo su recorrido, el valor de  $K_H$  es constante para todos los valores de  $M_t/M_{inf}$ , es decir que para  $M_t/M_{inf} < 0,15$  la  $K_H$  es igual a 0,0201. Conociendo el valor de  $K_H$  y a partir de la Ecuación 6 puede obtenerse el coeficiente de difusión:

$$K_H = 6 * (D / (\pi * R^2))^{1/2}$$

Despejando 'D':

$$D = RAIZ(K_H) * \pi * R^2 / RAIZ(6)$$

Sustituyendo el valor de  $K_H$  y el del Radio de la partícula (R), se obtiene el coeficiente de difusión 'D'.

KH	R(m)	D [(m <sup>2</sup> ) /s]
0.0201	2.44E-05	1.080E-10

Tabla 31: Coeficiente de difusión (granulado)

También se observan que a partir de cierto punto se llega al equilibrio (Serie 2), donde apenas se libera más paracetamol al medio. Este valor de difusión es para cada partícula suponiendo que todas tienen el radio medio.

### Coeficiente de difusión obtenidos (Granulado)

Los coeficientes de difusión obtenidos para el resto de muestras siguiendo el mismo protocolo que para la muestra 3 son los siguientes:

Nº muestra	R (m)	KH	D [(m <sup>2</sup> )/s]	D/R <sup>2</sup> (1/s)
1	1.01E-05	0.0289	2.215E-11	2.180E-01
2	1.06E-05	0.0212	2.112E-11	1.867E-01
3	2.44E-05	0.0201	1.080E-10	1.818E-01
4	1.50E-05	0.0261	4.684E-11	2.072E-01
5	1.85E-05	0.0176	5.795E-11	1.701E-01
6	1.98E-05	0.0176	6.694E-11	1.701E-01
7	3.43E-05	0.2140	6.990E-10	5.933E-01
8	3.25E-05	0.0193	1.885E-10	1.782E-01
9	1.16E-05	0.0261	2.776E-11	2.072E-01
10	1.63E-05	0.0204	4.885E-11	1.832E-01

Tabla 32: Resumen coeficientes de difusión para todas las muestras (granulado)

Para ver las gráficas correspondientes a cada muestra consultar el Apéndice 2.

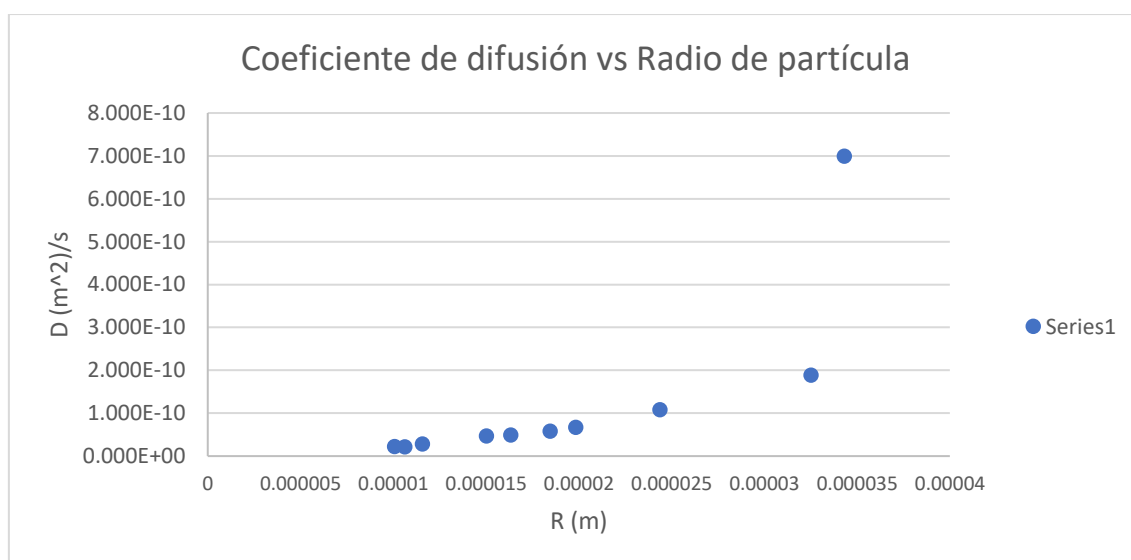
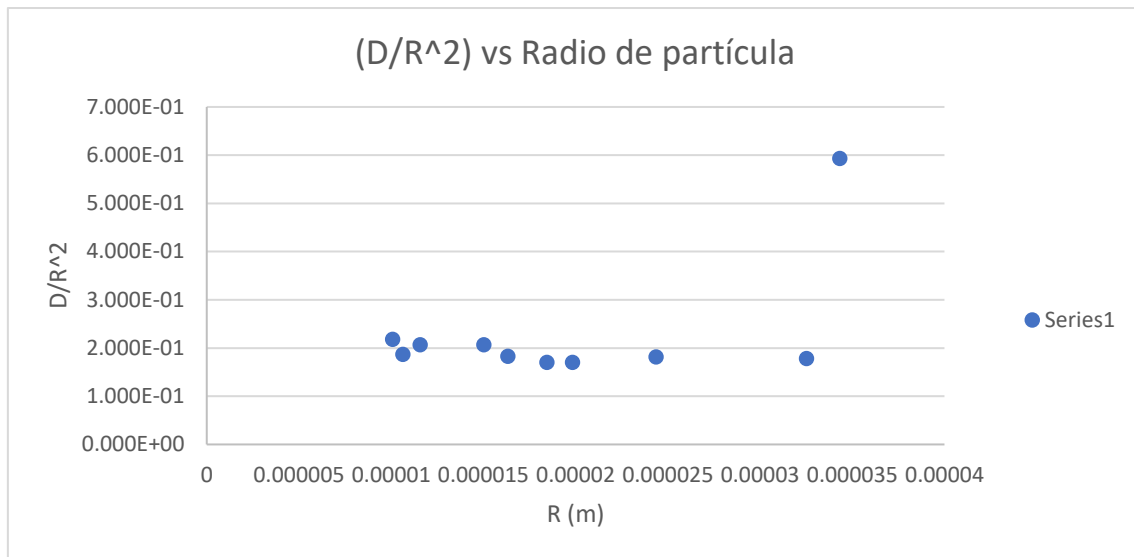


Ilustración 27: Gráfica coeficientes de difusión en función del radio (granulado)

Los coeficientes D varían en función del radio de partícula. Se observa una tendencia lineal, donde a mayor radio mayor coeficiente D, exceptuando el ultimo valor de la gráfica que corresponde a la muestra 7, el cual se considera anómalo. Esta tendencia lineal se debe a que un mayor R implica una mayor superficie específica, y por lo tanto puede liberarse más paracetamol para un mismo tiempo.



*Ilustración 28: Gráfica coeficiente Higuchi*

$(D/R^2)$  es la parte variable de la constante de Higuchi. Esta gráfica muestra que para diferentes radios el coeficiente  $(D/R^2)$  es prácticamente constante, se mantiene dentro de unos márgenes, exceptuando nuevamente el valor de la muestra número 7. Si  $(D/R^2)$  está dentro de unos márgenes quiere decir que KH también lo está, esto significa que, pese a que el coeficiente D varíe en función del radio, el mecanismo de liberación no lo hace, es siempre el mismo.



### Resultado comprimido muestra 3

#### COMPRIMIDO

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
166	0.166	1000	0.00085

Tabla 33: Datos de la muestra (comprimido)

nº muestra	Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	1	0.001	0.438	0.011
2	2	0.000	0.420	0.010
3	3	0.008	0.564	0.014
4	5	0.012	0.636	0.016
5	10	0.058	1.466	0.037
6	20	0.213	4.263	0.107
7	40	0.379	7.259	0.181
8	270	1.620	29.651	0.741

Tabla 34: Concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido)

Tiempo (min)	V tomado (ml)	V diluido (L)
1	1	0.025
2	1	0.025
3	1	0.025
5	1	0.025
10	1	0.025
20	1	0.025
40	1	0.025
270	1	0.025

Tabla 35: Volumen de cada muestra (comprimido)

La concentración real en función del tiempo se obtiene de la misma forma que se ha explicado para la muestra de granulado.

A partir de la concentración real se obtiene la siguiente gráfica:

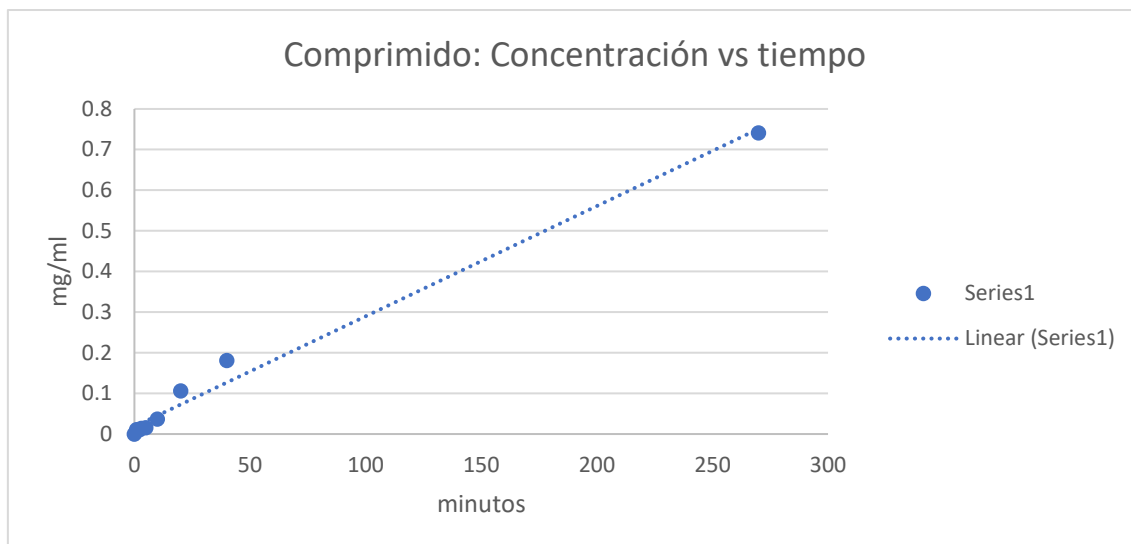


Ilustración 29: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (1)

La evolución de la concentración en función del tiempo es lineal en todo su recorrido. A diferencia del granulado no hay un punto donde la concentración se mantiene estable y se llega a un equilibrio. Esto ocurre porque la relación de volumen entre el comprimido y el del baño es muy grande. El volumen del baño es infinito en comparación al del comprimido. Por lo tanto, a diferencia del granulado que al estar disperso entre partículas abarcaba gran parte del volumen, el comprimido supone un espacio muy reducido, motivo por el cual libera paracetamol constantemente sin llegar al equilibrio. Si se descarta el último valor para ampliar la gráfica y observar los tiempos iniciales se obtiene lo siguiente:

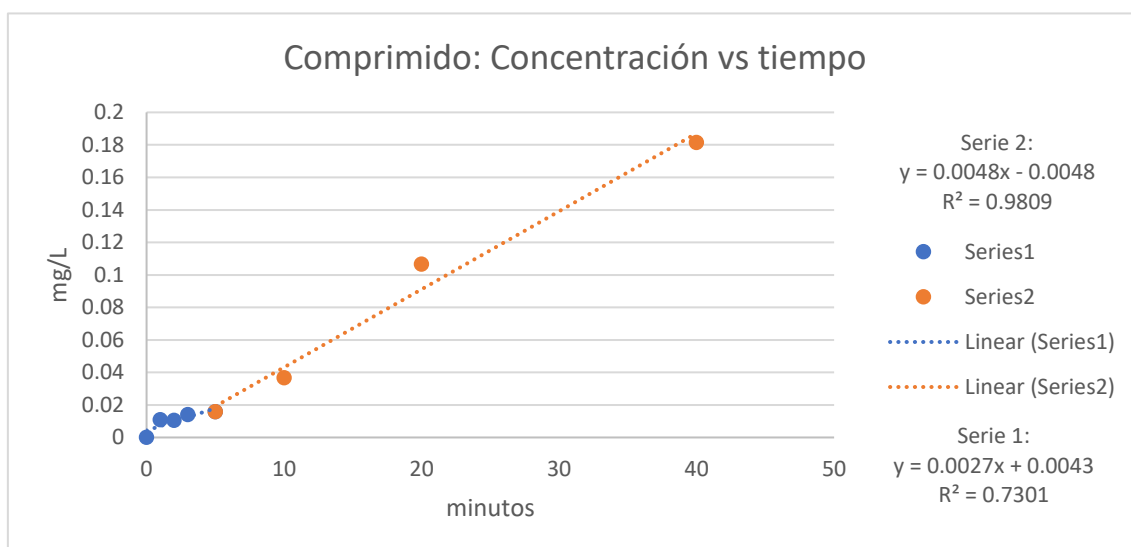
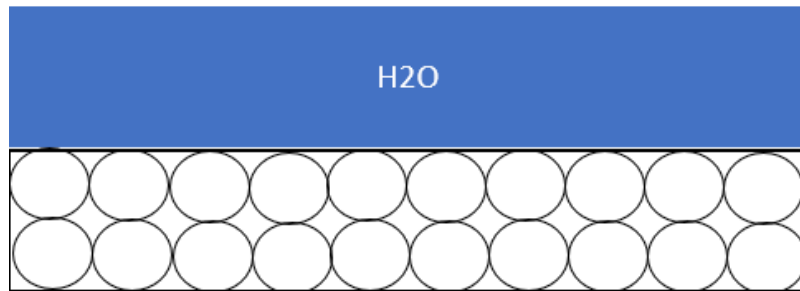


Ilustración 30: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (2)

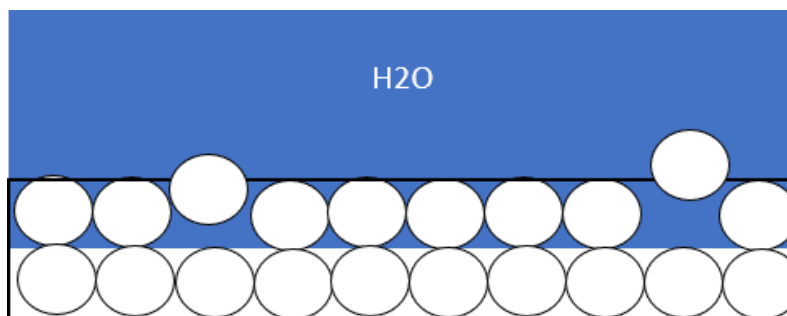
Al igual que en el granulado, se aprecian dos tendencias ligeramente distintas, pero en este caso es al revés. Del instante inicial al minuto 5 la pendiente no es muy elevada, lo que significa que se libera paracetamol más lentamente. Es a partir de dicho minuto hasta el minuto 40 cuando crece la pendiente y por lo tanto se libera más rápido.

Al ser un comprimido el comportamiento es distinto que el del granulado. Hay un “delay time” en el que no se libera prácticamente paracetamol (los 4 primeros puntos del gráfico), donde únicamente está entrando agua en el sistema. A partir del punto 5 es cuando empieza a liberarse paracetamol al medio, ya que el agua ha podido entrar en el comprimido y empezar a expulsar el paracetamol hacia fuera del comprimido.



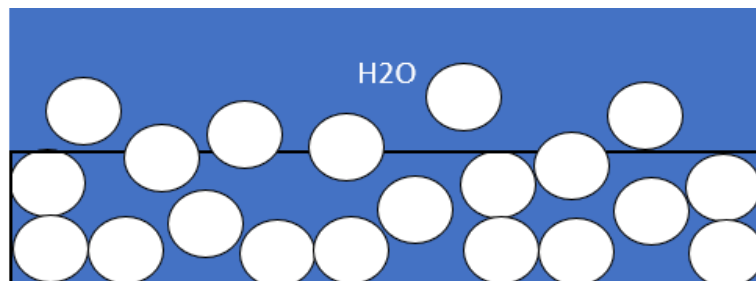
*Ilustración 31: Representación gráfica del instante 0*

La figura 1 representa el instante de tiempo 0, en el que el comprimido acaba de ser sumergido y no ha entrado el agua todavía.



*Ilustración 32: Representación gráfica del "delay time"*

El agua ha empezado a entrar en el comprimido, pero apenas se ha liberado paracetamol al exterior.



*Ilustración 33: Representación gráfica de la liberación del paracetamol*

El agua ha entrado a través de varias capas del comprimido, y por transferencia másica empieza a liberarse el paracetamol más rápido.

Para obtener un coeficiente de difusión aparente del comprimido y entender el comportamiento de difusión explicado anteriormente, hay que aplicar las ecuaciones de Higuchi.

COMPRIMIDO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.011	0.015	60
2	0.010	0.014	120
3	0.014	0.019	180
4	0.016	0.021	300
5	0.037	0.049	600
6	0.107	0.144	1200
7	0.181	0.245	2400
8	0.741	1.000	16200

*Tabla 36: Concentración en función del tiempo (comprimido)*

La fila de color amarillo corresponde a la concentración en tiempo infinito (Minf), donde tiempo infinito es un valor muy grande respecto del resto hasta tal punto que puede considerarse infinito. En este caso son 270 min que corresponde a los 16200 segundos.

Como se explica en la teoría del “drug delivery” la ley de potencia describe el tipo de comportamiento que predomina en el sistema.

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = kt^n$$

*Ecuación 7*

‘n’ describe el comportamiento, conociendo ‘Mt/Minf’ y ‘t’ y transformando la ecuación a escala logarítmica, se obtiene ‘n’.

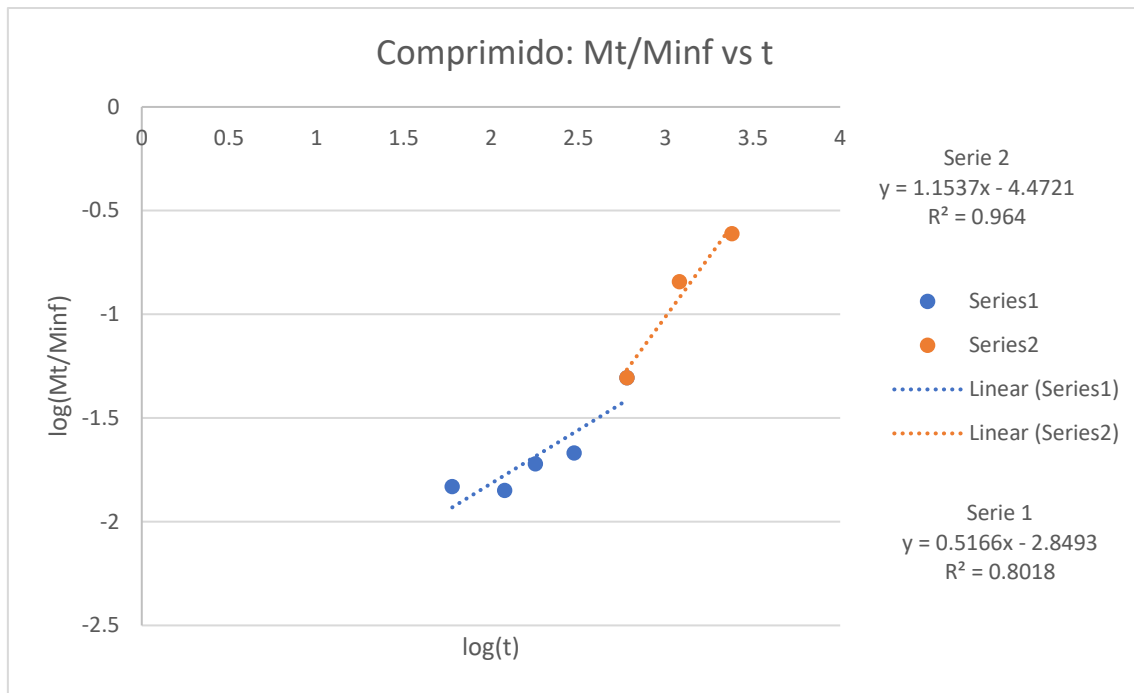


Ilustración 34: Gráfica logarítmica (comprimido)

Se observan dos comportamientos distintos, la serie 1 y la serie 2. Aquí sí que se trata cada uno por separado. En el primer tramo pese a no tener una regresión muy elevada ( $R=0,8$ ), el valor de 'n' es aproximadamente 0,5, para películas infinitas ("thin films") este valor describe un comportamiento Fickiano. A partir de cierto tiempo, en este caso en  $t=600$  s, el mecanismo de difusión pasa a ser completamente distinto. Para valores próximos a 1 predomina el Caso-II de transporte.

Para poder obtener el coeficiente de difusión aparente hay que aplicar la simplificación de la ecuación de Higuchi, que solo puede aplicarse para comportamientos Fickianos y tiempos cortos ( $M_t/M_{inf} < 0,6$ ), es decir que asumiendo una  $n=0,5$  y trabajando bajo las hipótesis de Higuchi explicadas en teoría del "drug delivery", se obtiene la siguiente gráfica:

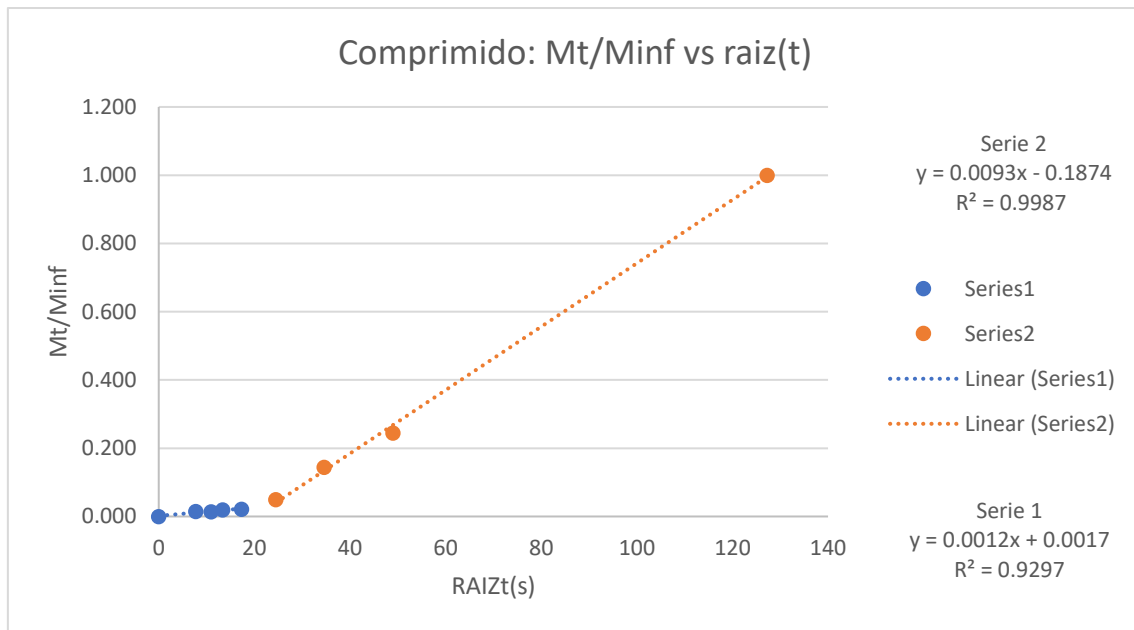


Ilustración 35: Gráfica raíz de t (comprimido)

Al igual que en la gráfica logarítmica se aprecian dos tramos completamente distintos, donde cada uno equivale a un comportamiento distinto. Como se trabaja bajo las hipótesis de Higuchi y en tiempo cortos, se obtiene el coeficiente D, para cada serie.

Serie 1  $\rightarrow Mt/Minf = KH \cdot t^{0,5} + 0,0017$

Serie 2  $\rightarrow Mt/Minf = KH \cdot t^{0,5} + 0,1874$

Donde  $KH = 0,0012$  para la serie 1 y  $KH = 0,0093$  para la serie 2. A partir de la Ecuación 4 y sabiendo cuanto vale KH:

$$KH = 4 \cdot (D / \pi \cdot \delta^2)^{1/2}$$

Despejando 'D':

$$D = RAIZ(KH) \cdot \pi \cdot \delta^2 / RAIZ(4)$$

Sustituyendo el valor de KH y el de  $\delta$  (espesor/2) se obtiene el valor del coeficiente de difusión aparente.

KH	e (m)	$\delta$ (m)	D [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0012	0.00085	0.000425	9.829E-09
KH (2)	e (m)	$\delta$ (m)	D (2) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0093	0.00085	0.000425	2.736E-08

Tabla 37: Coeficiente de difusión (comprimido)

El coeficiente D para la serie 2 es mayor debido a que en la serie 1 ocurre el "delay time", donde el agua está entrando al comprimido y apenas se libera paracetamol. A partir del instante de tiempo ' $t' = 600s$ ' es cuando comienza a haber una difusión mayor y por eso  $D(2) > D(1)$ .

### Coeficiente de difusión obtenidos (Comprimido)

Los coeficientes de difusión obtenidos para el resto de muestras siguiendo el mismo protocolo que para la muestra 3 son los siguientes:

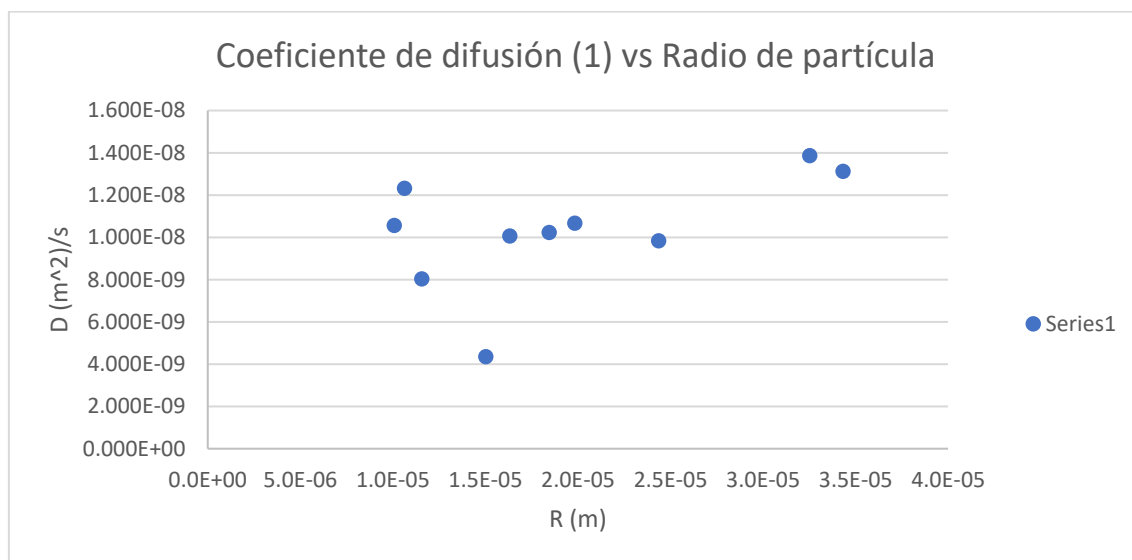
Nº muestra	KH (1)	KH(2)	e (m)	l(m)	D(1) [(m <sup>2</sup> )/s]	D(2) [(m <sup>2</sup> )/s]
1	0.0011	0.0063	0.0009	0.00045	1.055E-08	2.525E-08
2	0.0015	0.0099	0.0009	0.00045	1.232E-08	3.165E-08
3	0.0012	0.0093	0.00085	0.000425	9.829E-09	2.736E-08
4	0.0003	0.001	0.0008	0.0004	4.353E-09	7.948E-09
5	0.0013	0.0058	0.00085	0.000425	1.023E-08	2.161E-08
6	0.0018	0.0083	0.0008	0.0004	1.066E-08	2.290E-08
7	0.0017	0.0075	0.0009	0.00045	1.312E-08	2.755E-08
8	0.0019	0.0057	0.0009	0.00045	1.387E-08	2.401E-08
9	0.0008	0.0046	0.00085	0.000425	8.025E-09	1.924E-08
10	0.001	0.005	0.0009	0.00045	1.006E-08	2.249E-08

Tabla 38: Resumen coeficientes de difusión para todas las muestras (comprimido)

Para ver las gráficas correspondientes a cada muestra y su obtención de coeficiente de difusión consultar el anexo.

Cabe destacar que todos los comprimidos experimentan dos mecanismos de difusión para intervalos de tiempo distintos, uno donde hay un “delay time” y apenas se libera paracetamol, y un segundo en el que empieza a liberarse más cantidad.

En este caso, si comparamos la relación entre ‘D’ y los radios de partícula vemos que:



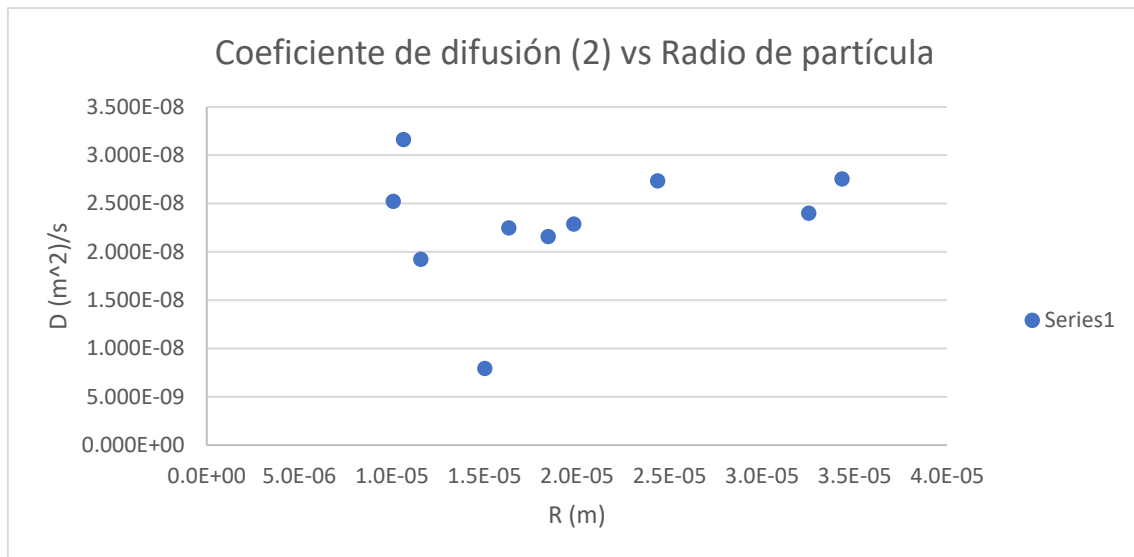


Ilustración 36: Gráfica coeficientes de difusión en función del radio (comprimido)

Para los primeros cuatro valores de R el coeficiente disminuye a medida que aumenta el radio, es a partir de un cierto valor cuando se mantiene dentro de unos márgenes. Esto se debe porque a partir de cierto grado de compactación el coeficiente de difusión ya no depende del radio de partícula. Como se explica en el punto del ángulo de contacto, la difusión actúa a través de la superficie, donde no reina la geometría de una esfera, si no la de una superficie plana.

Ahora bien, la constante de Higuchi varía según el coeficiente  $D/\delta^2$ , por lo tanto, si se representa 'D' en función de  $\delta$ , se obtiene para cada coeficiente que:

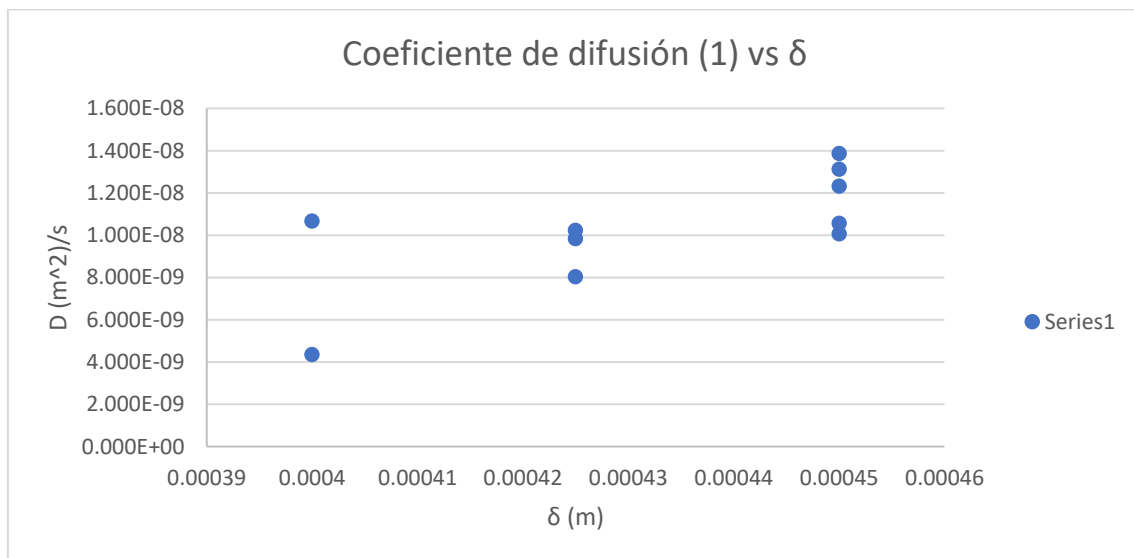


Ilustración 37: Gráfica coeficientes de difusión 1 en función del espesor



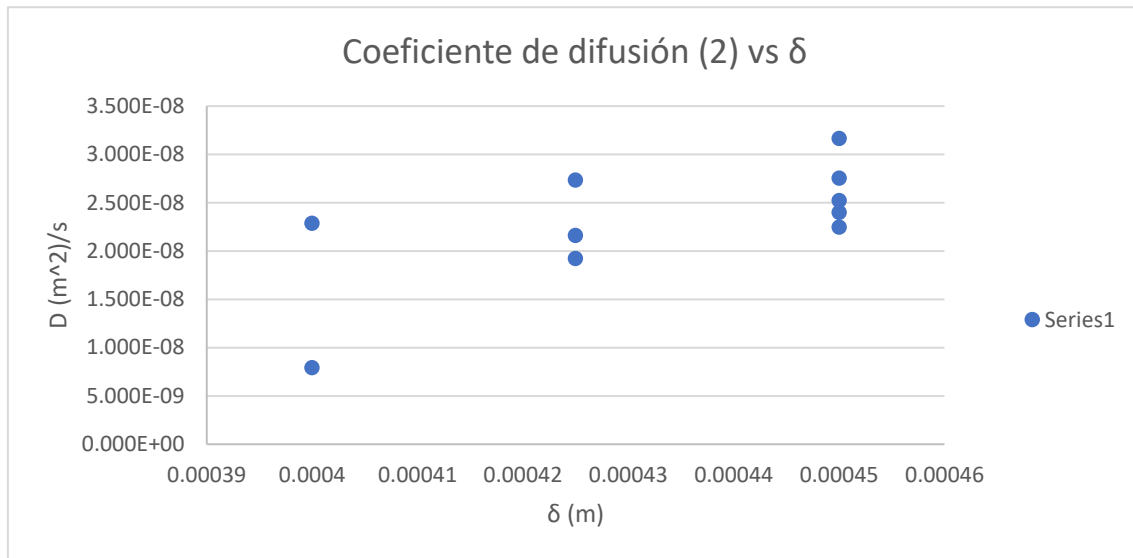
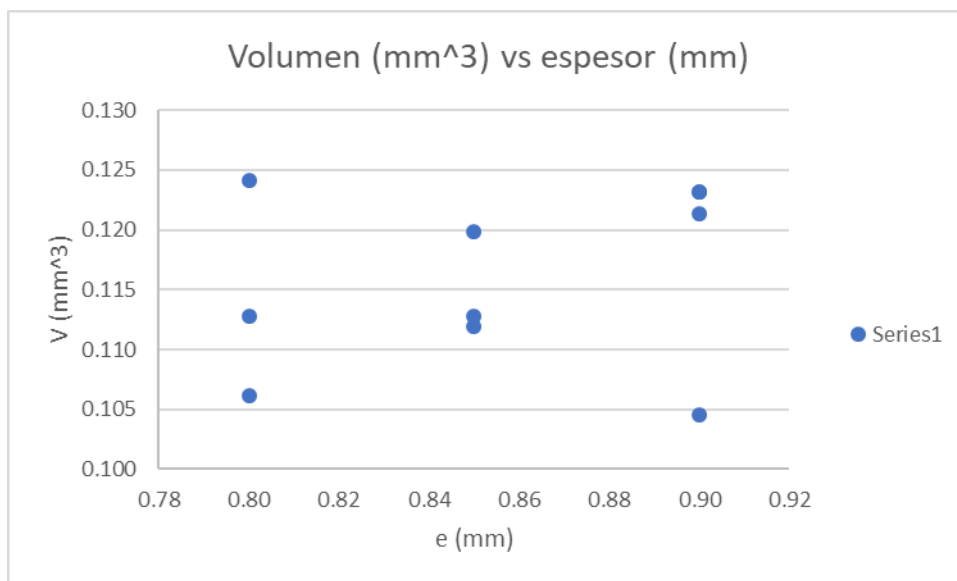


Ilustración 38: : Gráfica coeficientes de difusión 2 en función del espesor

Para cada semi espesor hay un rango de coeficientes de difusión, el cual aumenta conforme también aumenta  $\delta$ , tanto para el D(1) como para el D(2). Esto se debe a que  $\delta$  bajos quiere decir que el grado de compactación es mayor, ya que se ha comprimido una misma cantidad en menos espacio. Con la siguiente tabla y gráfica se ve que, para espesores más pequeños, pese a que el diámetro pueda ser más grande, el volumen total es más pequeño:

Muestra	D(mm)	e (mm)	V(mm <sup>3</sup> )	V(ml)	p sin exfoliar (g/ml)
1	13.20	0.90	123.16	0.123	1.66
2	13.00	0.80	124.10	0.124	1.64
3	13.00	0.85	119.87	0.120	1.70
4	13.00	0.85	111.98	0.112	1.81
5	13.40	0.85	112.82	0.113	1.79
6	12.90	0.80	106.19	0.106	1.91
7	13.10	0.90	123.16	0.123	1.67
8	13.20	0.90	104.56	0.105	1.94
9	13.35	0.80	112.82	0.113	1.80
10	13.25	0.90	121.30	0.121	1.71

Tabla 39: Grado de compactación de cada muestra (2)



*Ilustración 39: Gráfica comparación del volumen respecto del espesor del comprimido*

El volumen total es mayor conforme aumenta el espesor, exceptuando la muestra 2 y la 8 que se salen de los límites de lo esperado. Por lo tanto, a semi espesores más reducidos mayor grado de compactación. Si el grado de compactación es mayor a las partículas de paracetamol les cuesta más liberarse al medio, de ahí que para semi espesores más elevados el coeficiente de difusión también sea mayor.

## COMPARACIÓN GRANULADO VS COMPRIMIDO

Los coeficientes de difusión del comprimido son del orden de 100 veces más grandes que los del granulado. Esto es debido a que la difusión del granulo está calculada para cada partícula, que en comparación con un comprimido es mucho más pequeña y tiene menos superficie específica. Pero en global el granulado libera el paracetamol más rápido al medio, ya que en el sistema hay una gran cantidad de partículas que abarcan gran parte del volumen. Las partículas liberan el fármaco más rápido, ya que el agua entra directamente por los poros sin gran resistencia y se produce rápidamente un transporte másico, hasta el punto que llega al equilibrio con el sistema y no se libera más cantidad. El comprimido tarda bastante más en liberar paracetamol, sucede el denominado “delay time”. Tal y como se ha explicado anteriormente, el agua se encuentra con resistencia para penetrar en el comprimido, ya que el espacio intersticial es reducido, y por lo tanto apenas se libera paracetamol. Cuando el agua consigue entrar empieza el transporte másico. A diferencia del granulado en este caso no se llega a un equilibrio y se sigue liberando fármaco al medio.

Con este ensayo se ha querido demostrar lo siguiente:

- El diámetro de partícula afecta a la liberación del paracetamol en forma de gránulo.
- El gránulo siempre sigue el mismo mecanismo de liberación.
- El diámetro de partícula no afecta directamente a la liberación del paracetamol en forma de comprimido.
- El grado de compactación de un comprimido afecta a la liberación del paracetamol.
- En un comprimido, la liberación del paracetamol al medio no siempre actúa igual, tiene dos fases.

## DISCUSIONES

### Toma de muestra a tiempo infinitos

A la hora de tomar las muestras a tiempos largos de tal forma que fueran considerados infinitos, se deja pasar varias horas para cada muestra. El tiempo transcurrido no es el mismo en todos los casos, en algunos son 4 h y en otros llega hasta 20 h. Debido a limitaciones de personal no fue posible tomar muestras a los mismos tiempos. En un segundo ensayo se debería asegurar que todas se obtiene transcurrido el mismo tiempo.

### Límites de absorbancia para la determinación de las concentraciones

La recta de calibración se ha construido para concentraciones que tiene absorbancias desde prácticamente 0 hasta 3,7. También hay muestras que para tiempos muy largos tiene valores de absorbancia altos, como puede ser la muestra 4 y la 5. Según la ley de LambertBeer la medida de la absorbancia solo es aplicable para concentraciones diluidas, inferiores a 0,01M [12]. En el caso de este experimento ninguna muestra llega hasta ese límite, de hecho, todas se quedan bastante por debajo. De todas formas, para asegurar una mayor fiabilidad de la recta de calibración lo ideal hubiera sido construirla para valores de absorbancia entre 0 y 1.

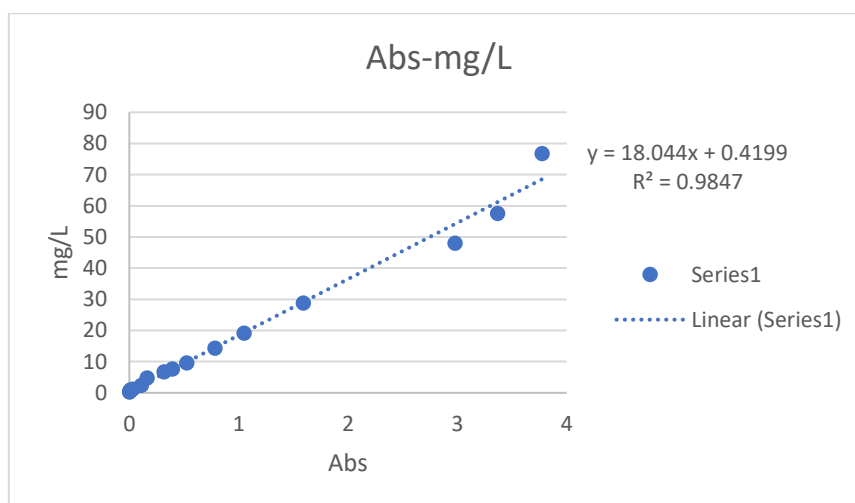


Ilustración 40: Gráfica recta calibración (1)

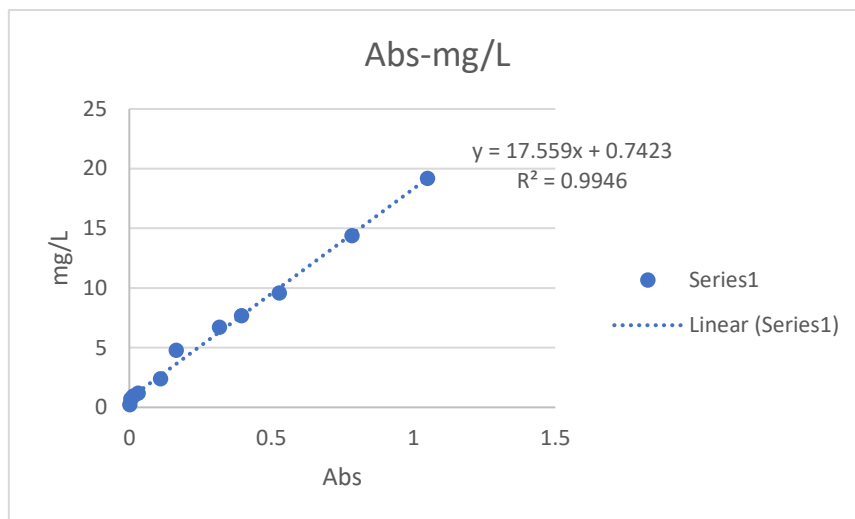


Ilustración 41: Gráfica recta calibración (2)

La recta original sigue una tendencia lineal y tiene una regresión elevada ( $R=0,9847$ ), pero al tener un rango de absorbancias tan elevado, no se tiene tan en cuenta la dispersión en los primeros valores, además los últimos puntos empiezan a sufrir más dispersión. Es normal que en una recta de calibración haya cierta dispersión, pero a partir de valores de absorbancia superiores a 1 pueden formarse agregados moleculares y más teniendo en cuenta que hay un medio excipiente, cosa que puede provocar que la recta deje de ser constante. En este caso la evolución de la concentración frente a la absorbancia se mantiene bastante constante, de hecho, si se compara los resultados de concentración con la recta original y con la nueva recta se demuestra que no hay tanta diferencia.

### Muestra 7

Absorbancia	Concentración original diluida (mg/L)	Concentración nueva diluida(mg/L)	error %
0.014	0.67	0.99	31.94
0.032	1.00	1.30	23.53
0.032	1.00	1.30	23.53
0.053	1.38	1.67	17.74
0.075	1.77	2.06	13.89
0.26	5.11	5.31	3.70
0.456	8.65	8.75	1.16
0.575	10.80	10.84	0.40

Tabla 40: Comparación entre concentraciones según la recta de calibración

La tabla muestra el valor de concentración dependiendo de la recta de calibración utilizada. Los errores para las concentraciones pequeñas son los más altos, debido a la dispersión inicial que no tiene en cuenta la recta original. A medida que aumenta la concentración los resultados entre las dos rectas son más similares. Pese al error que genera en los tiempos iniciales, apenas afecta al valor final del coeficiente de difusión que se quiere obtener.

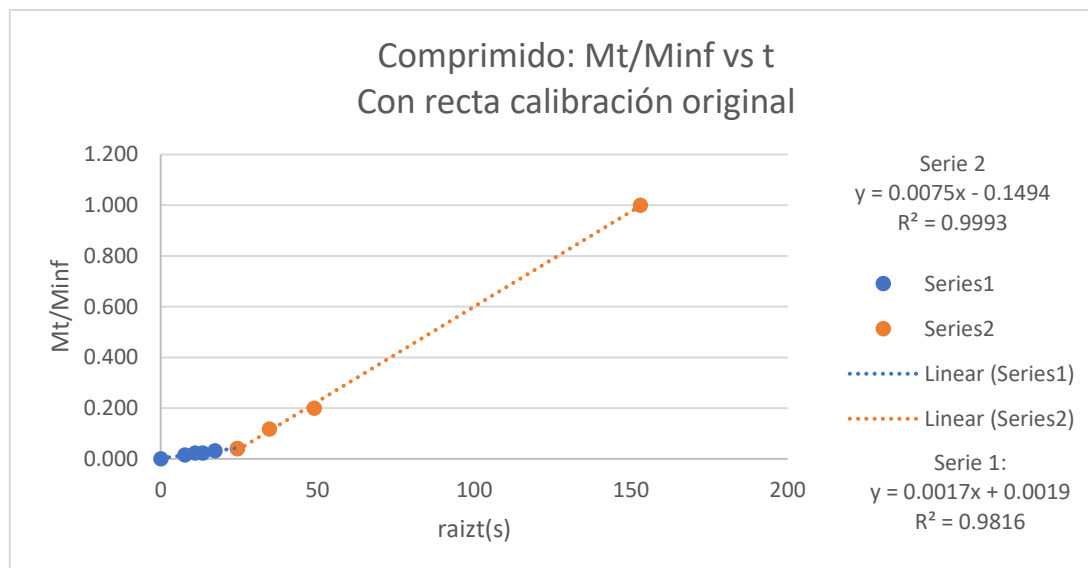


Ilustración 42: Gráfica raíz de t con recta de calibración (1)

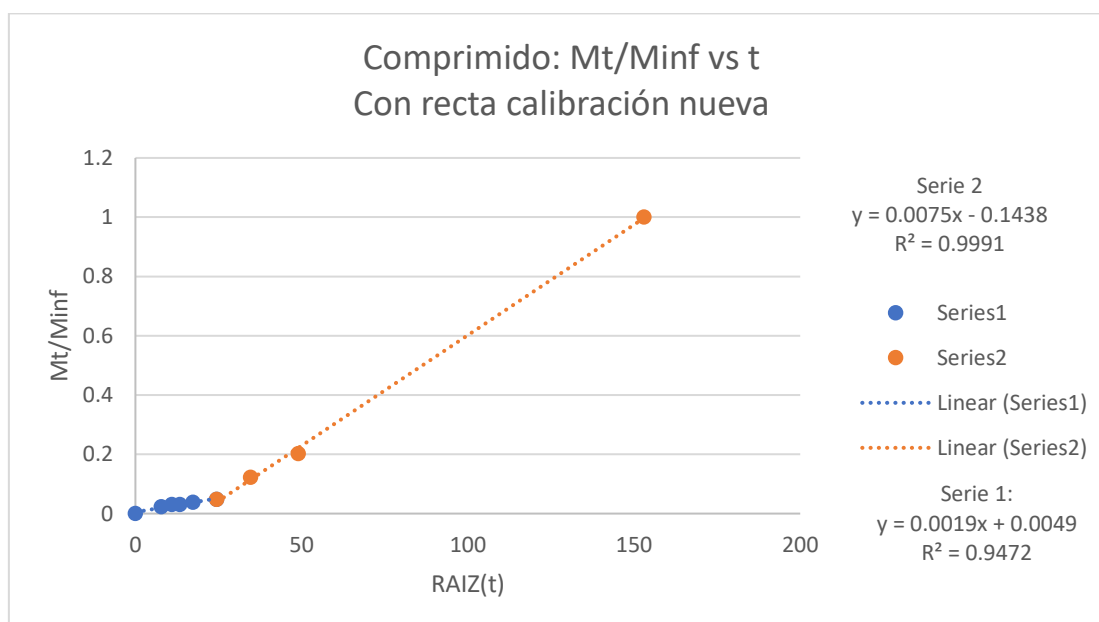


Ilustración 43: Gráfica raíz de t con recta calibración (2)

Original	Nueva	
KH	KH	Error %
0.0017	0.0019	10.53
KH (2)	KH (2)	
0.0075	0.0075	0

Tabla 41: Comparación entre constantes de Higuchi según recta de calibración

Original	Nueva	
D [(m <sup>2</sup> )/s]	D [(m <sup>2</sup> )/s]	Error %
1.31E-08	1.39E-08	5.41
D(2) [(m <sup>2</sup> )/s]	D(2) [(m <sup>2</sup> )/s]	
2.75E-08	2.75E-08	0

Tabla 42: Comparación entre coeficientes de difusión según la recta de calibración

Los valores de KH y D apenas se ven afectados por el cambio de recta de calibración. En conclusión, el uso de la recta de calibración con valores de absorbancia mayores a 1 no supone un error para la obtención de las concentraciones y por consiguiente la constante de Higuchi (KH) y el coeficiente de difusión (D). De todas formas, en un segundo ensayo se procuraría obtener valores de absorbancia entre 0 y 1 para todos los casos, tanto para la recta de calibración como para las muestras.

## CONCLUSIONES

El PSD es uno de los parámetros más críticos de producto que afecta a un proceso de compresión. Existe variabilidad de diámetros entre lotes y eso provoca que los comprimidos no se formen siempre igual, de ahí que la variabilidad entre pérdidas por rechazo sea tan elevada.

Por otro lado, el diámetro de partícula también afecta a la disolución en forma del granulado, pero no supone un problema ya que el paracetamol se administra en forma de comprimido. La disolución de un comprimido se ve afectada por el grado de compactación, que este sí que depende del PSD, pero para los valores medios de diámetro que se han tratado en este experimento no supone una alteración de la disolución el hecho de variar de diámetro. Es posible que para valores alejados de los probados en este ensayo la disolución del comprimido se vea afectada debido al grado de compactación, y varíe significativamente el coeficiente de difusión, pero dentro de los valores probados no hay riesgo de afectar.

La metodología desarrollada en este trabajo permite la cuantificación de los efectos que cambio de diámetro pueden causar a nivel global. Es importante asegurar la obtención de comprimidos con el mismo grado de compactación en sistemas de diámetro de partícula variable.



## FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Una vez finalizado el estudio de cómo afecta el PSD a un proceso de compresión y a los comprimidos, estos son los siguientes pasos que se podrían llevar a cabo:

- Para reducir la variabilidad de diámetros durante un mismo lote de fabricación, se puede voltear el depósito (bin) una vez lleno de paracetamol antes de iniciar la compresión. De esta forma se minimiza que la distribución pueda variar durante la fabricación y por lo tanto no haya que modificar los parámetros de fabricación constantemente.
- Mediante ensayos piloto, probar que rangos de partícula son más óptimos para la compresión.
- Mediante análisis estadísticos, buscar una relación entre parámetros de máquina y producto, para así sacar fórmulas con las que predecir como ajustar la máquina antes de comprimir.
- Estudiar más a fondo el proceso, no solo producto si no también máquina, conocer los puntos clave para caracterizar el proceso. Esto último es una tendencia que siguen las grandes empresas [13].
- Profundizar en el estudio del “drug delivery” y lograr comprimidos donde se pueda controlar la tasa de liberación dependiendo del instante en el que se encuentre el comprimido. Este tipo de estudios se realizan sobre todo para el uso de mini comprimidos [14].

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] I. Navascués and F. Hernández, "Notas galénicas Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión)," *Panacea*, vol. 3, no. 8, pp. 7–14, 2002.
- [2] "Formas farmacéuticas sólidas: Granulados y tabletas." [Online]. Available: [http://www.geocities.ws/tecno\\_farma/comprimidos2.htm](http://www.geocities.ws/tecno_farma/comprimidos2.htm). [Accessed: 02-Jun-2019].
- [3] "Search Inventory," *Machine Inc. All Rights Reserved*, 2009. [Online]. Available: <https://www.ajmachine2000.com/index.php/product-details/products/Kilian-RX-51-Station>. [Accessed: 02-Jun-2019].
- [4] Malvern instruments, "Diez maneras de controlar la reología cambiando las propiedades de la partícula ( Tamaño , Potencial Z y Forma )," 2009.
- [5] S. Patel, A. M. Kaushal, and A. K. Bansal, "Compression physics in the formulation development of tablets.," *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–65, 2006.
- [6] D. Golchert, R. Moreno, M. Ghadiri, and J. Litster, "Effect of granule morphology on breakage behaviour during compression," *Powder Technol.*, vol. 143–144, pp. 84–96, 2004.
- [7] G. J. Merchant, J. B. Keller, G. J. Merchant, and J. B. Keller, "Contact angles Contact angles," vol. 477, no. 1992, pp. 1–4, 2006.
- [8] J. Siepmann and N. A. Peppas, "Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 64, no. SUPPL., pp. 163–174, 2012.
- [9] A. P. S. Immich, M. L. Arias, N. Carreras, R. L. Boemo, and J. A. Tornero, "Drug delivery systems using sandwich configurations of electrospun poly(lactic acid) nanofiber membranes and ibuprofen," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 33, no. 7, pp. 4002–4008, 2013.
- [10] A. Lamprecht, H. Yamamoto, H. Takeuchi, and Y. Kawashima, "Microsphere design for the colonic delivery of 5-fluorouracil," *J. Control. Release*, vol. 90, no. 3, pp. 313–322, 2003.
- [11] IPCS and Comisión Europea, "Fichas internacionales de Seguridad Química: Paracetamol," p. 2, 2008.
- [12] Serrano, "El espectro electromagnético. Absorción visible-ultravioleta," *Instrumentación y Métodos Análisis Quim.*, pp. 1–20, 2004.
- [13] T. Strategies, F. Instant-, M. S. Oral, and D. Forms, "Formulation and Tableting Strategies Formulating Instant- and Modified-Release Solid Oral Dosage Forms Trends and Innovations in Pharmaceutical Delivery," no. March, 2019.
- [14] I. Journal and D. Development, "International Journal of Drug Development Mini-Tablet Drug Delivery System for Pediatric Dosage Form ( PDF ): A Review of Manufacturing Perspectives," vol. 10, no. 3, pp. 47–52, 2018.

# ANEXO 1: IMÁGENES ÁNGULOS DE CONTACTO

## Muestra 1

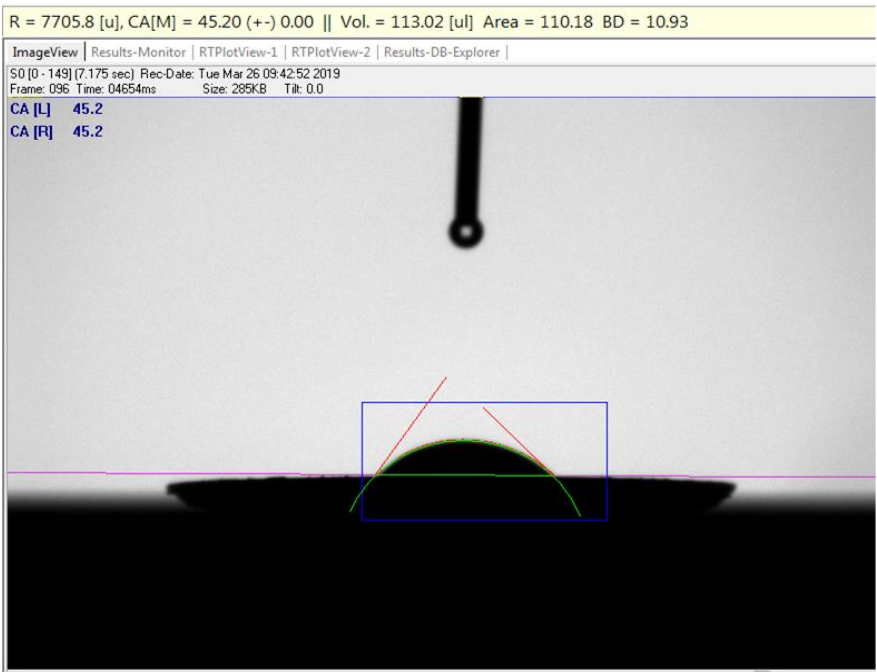


Ilustración 44: Ángulo de contacto (1)

## Muestra 2



Ilustración 45: Ángulo de contacto (2)

Muestra 3

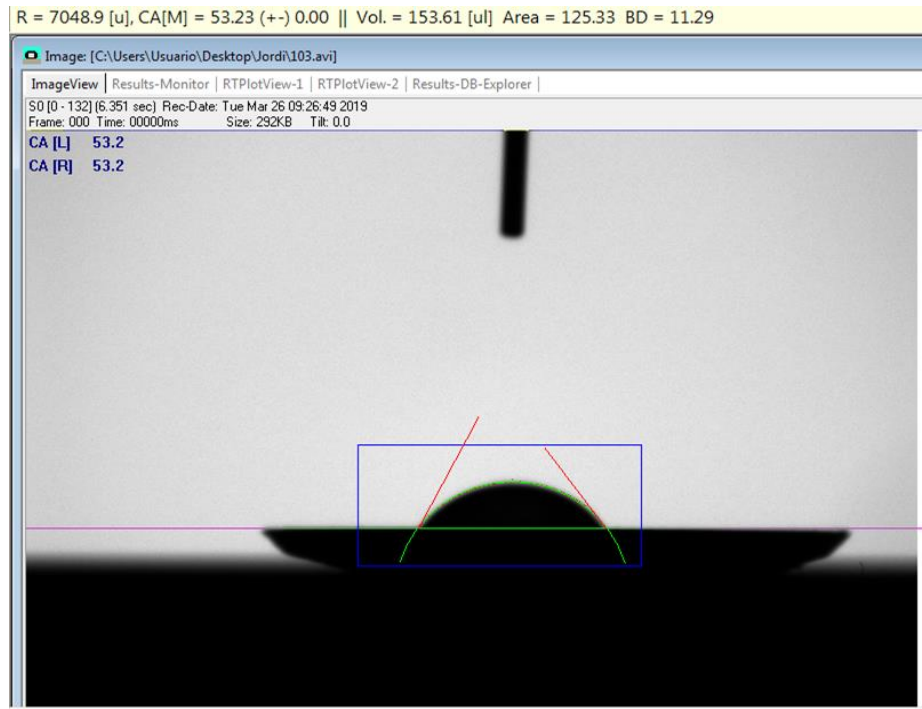


Ilustración 46: Ángulo de contacto (3)

Muestra 4

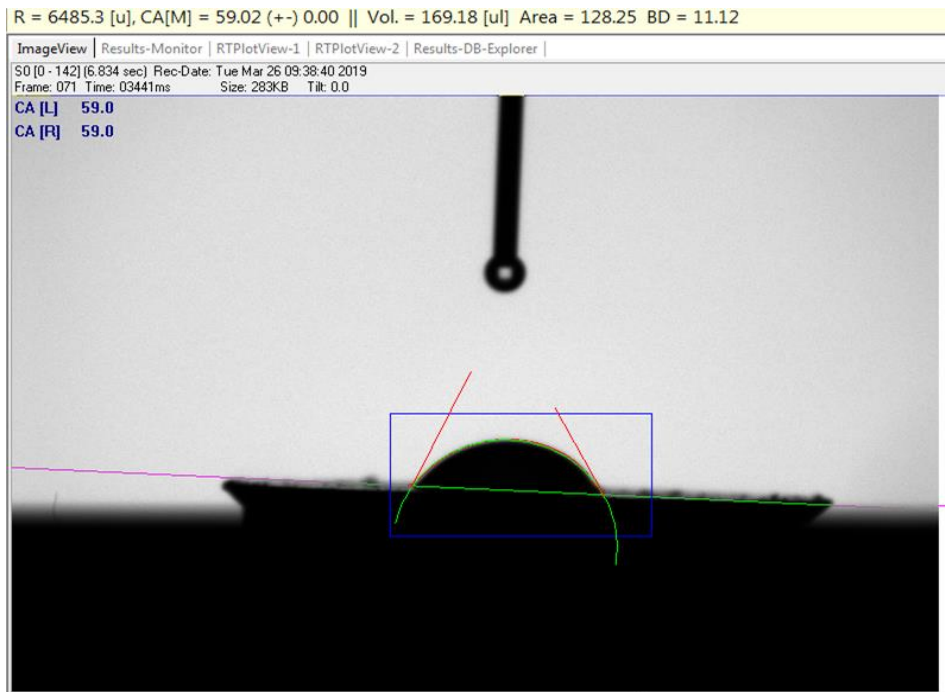


Ilustración 47: Ángulo de contacto (4)

Muestra 5

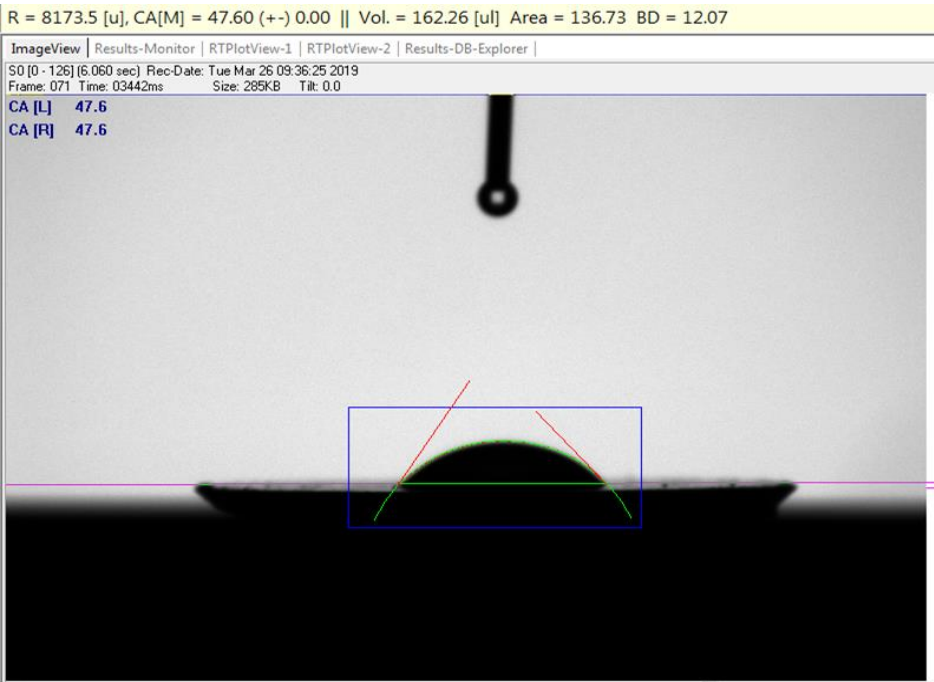


Ilustración 48: Ángulo de contacto (5)

Muestra 6

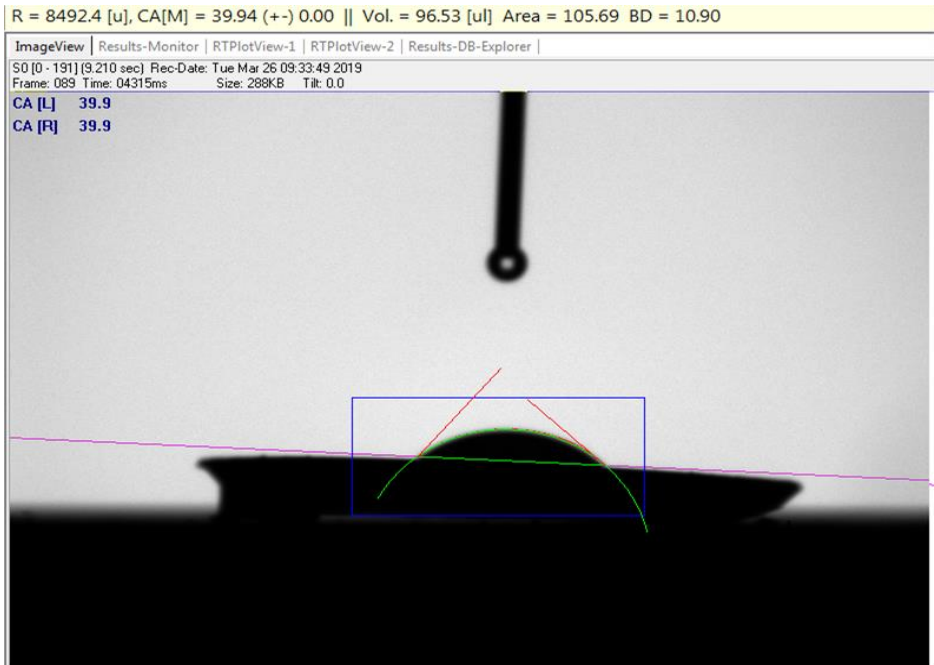


Ilustración 49: Ángulo de contacto (6)

Muestra 7

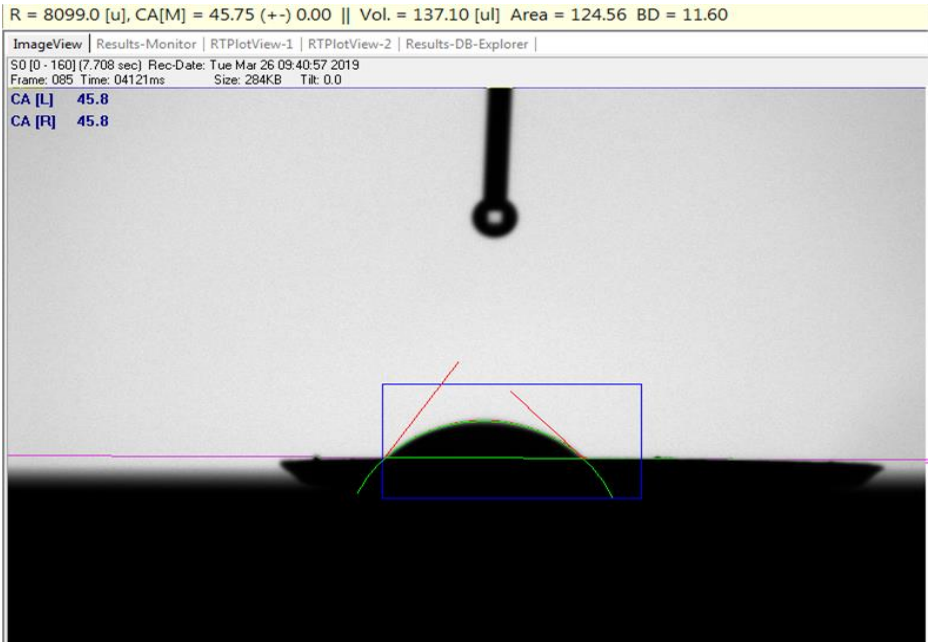


Ilustración 50: Ángulo de contacto (7)

Muestra 8

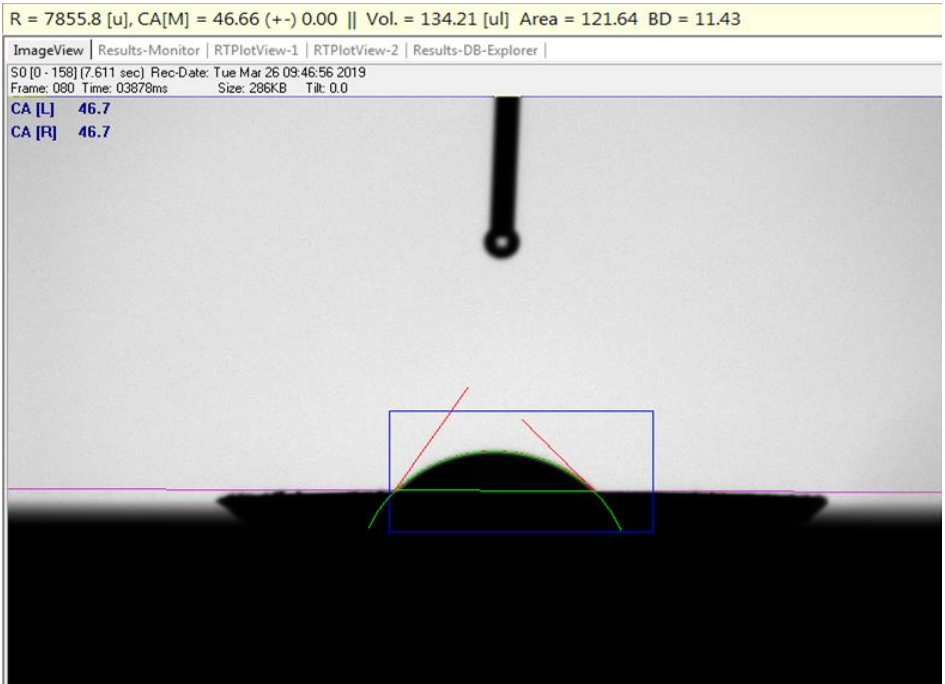


Ilustración 51: Ángulo de contacto (8)

Muestra 9

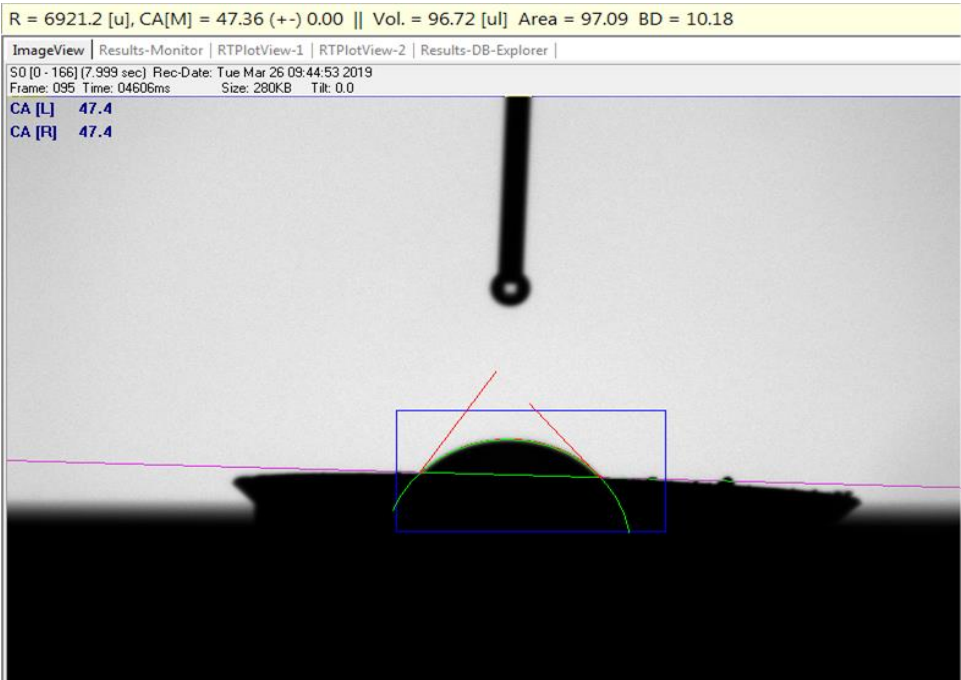


Ilustración 52: Ángulo de contacto (9)

Muestra 10

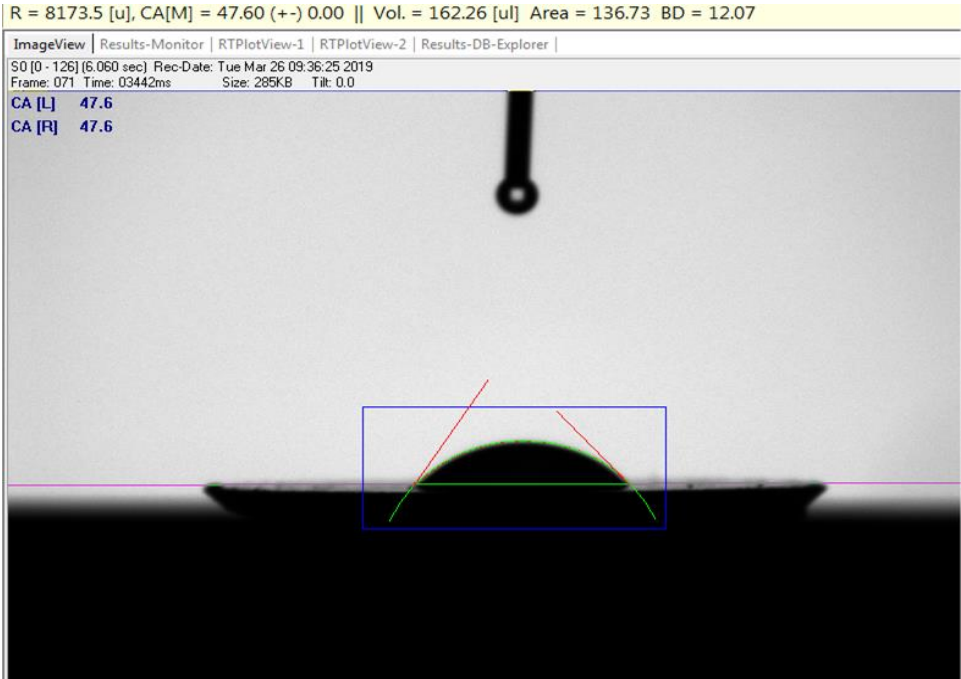


Ilustración 53: Ángulo de contacto (10)



## ANEXO 2: RESULTADOS COEFICIENTES DE DIFUSIÓN

### GRANULADO

#### Muestra 1

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	D medio (um)
104	0.1	1040	20.16

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.469	8.883	0.888
2	0.155	3.217	0.322
3	0.223	4.444	0.444
5	0.307	5.959	0.596
10	0.429	8.161	0.816
20	0.520	9.803	0.980
40	0.538	10.128	1.013
440	0.509	9.604	0.960

Tabla 43: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (1)

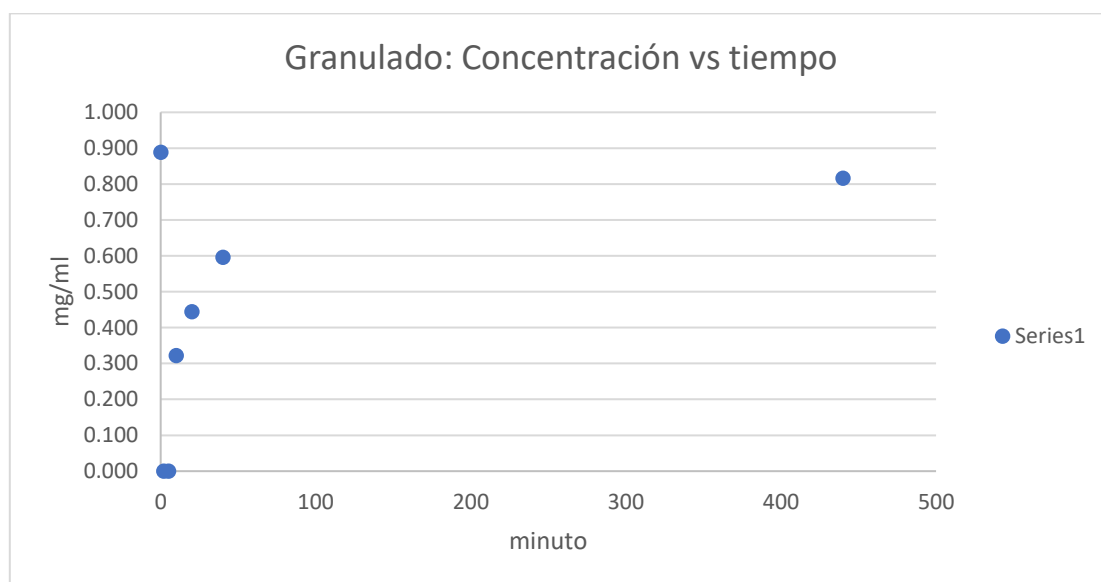


Ilustración 54: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (1)



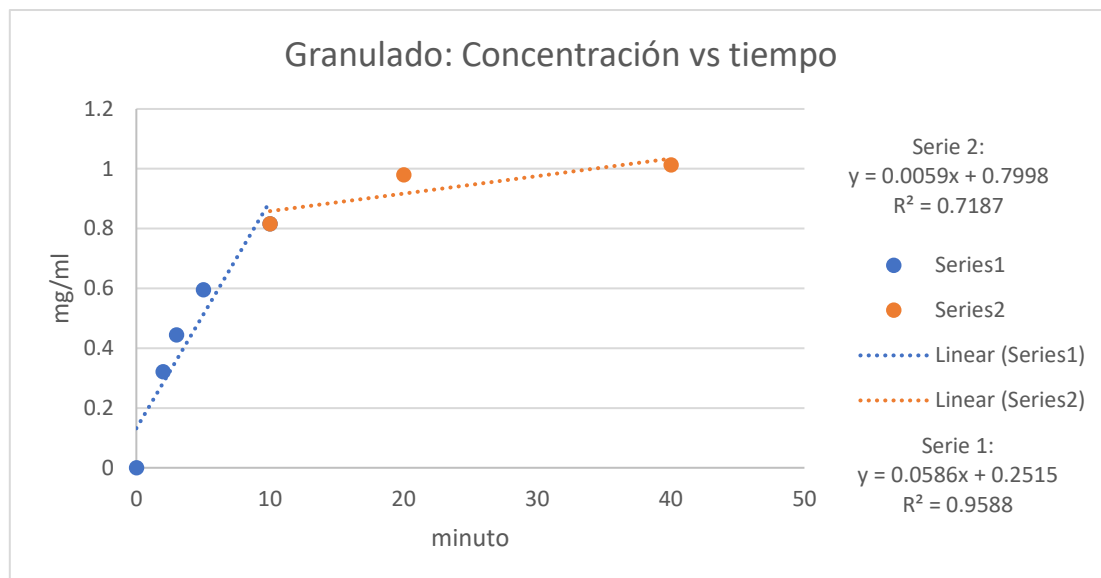


Ilustración 55: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (2)

POLVO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.888	0.877	60
2	0.322	0.318	120
3	0.444	0.439	180
4	0.596	0.588	300
5	0.816	0.806	600
6	0.980	0.968	1200
7	1.013	1.000	2400
8	0.960	0.948	26400

Tabla 44: Concentración en función del tiempo (granulado) (1)

Las filas marcadas en rojo son valores descartados por considerarse anómalos.

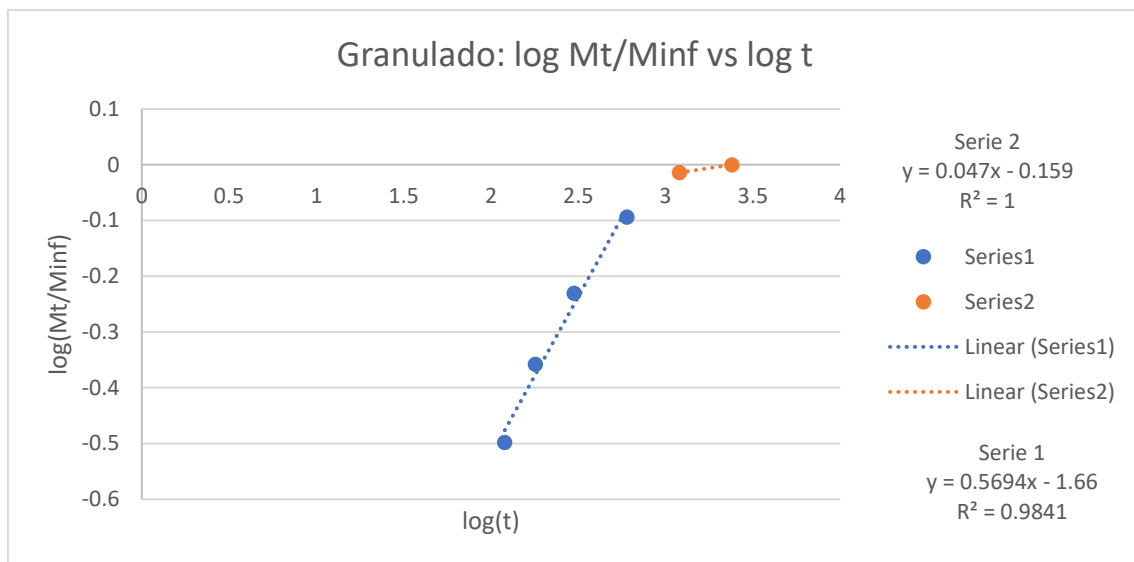


Ilustración 56: Gráfica logarítmica (granulado) (1)

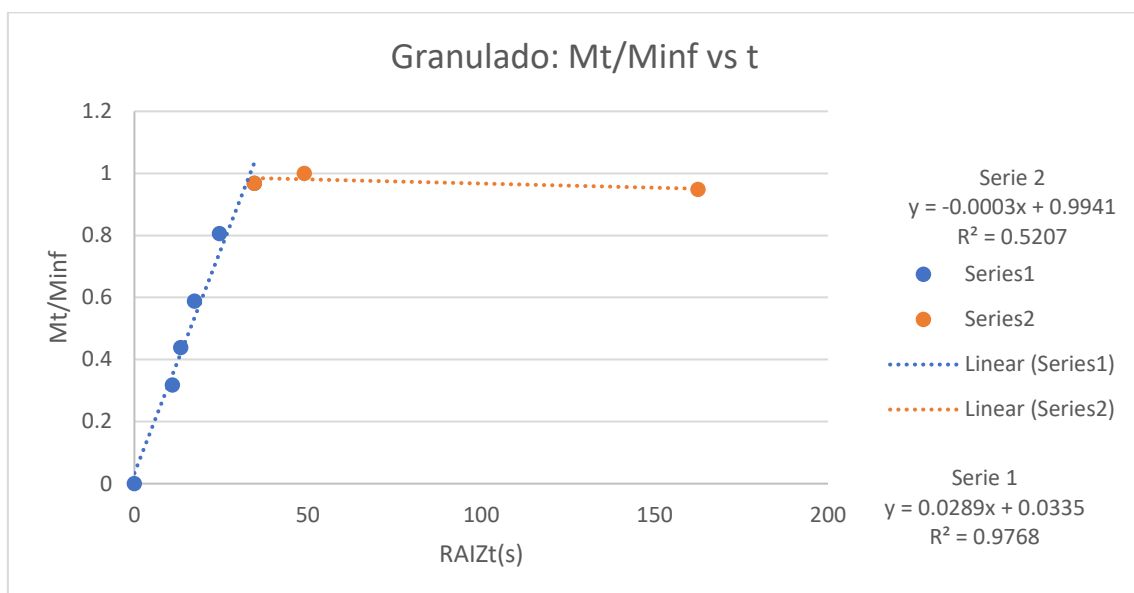


Ilustración 57: Gráfica raíz de t (granulado) (1)

KH	R(m)	D [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0289	0.00001008	2.215E-11

Tabla 45: Coeficientes de difusión (granulado) (1)

### Muestra 2

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
174	0.174	1000	0.0009

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1			
2	0.011	0.618	0.015
3	0.018	0.745	0.019
5	0.020	0.781	0.020
10	0.041	1.160	0.029
20	0.243	4.805	0.120
40	0.524	9.875	0.247
240	1.646	30.120	0.753

Tabla 46: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (2)

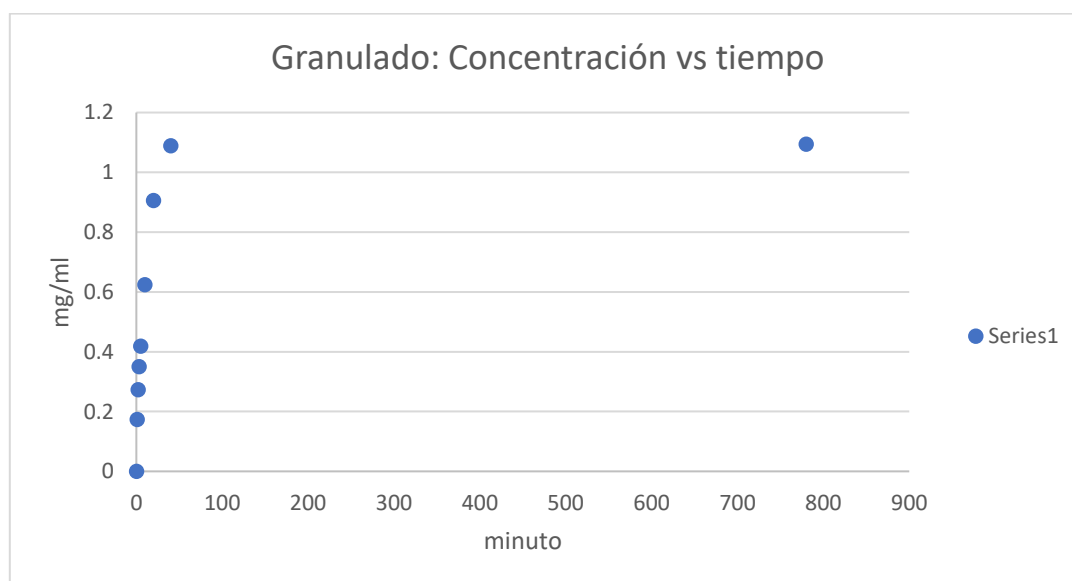


Ilustración 58: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (3)

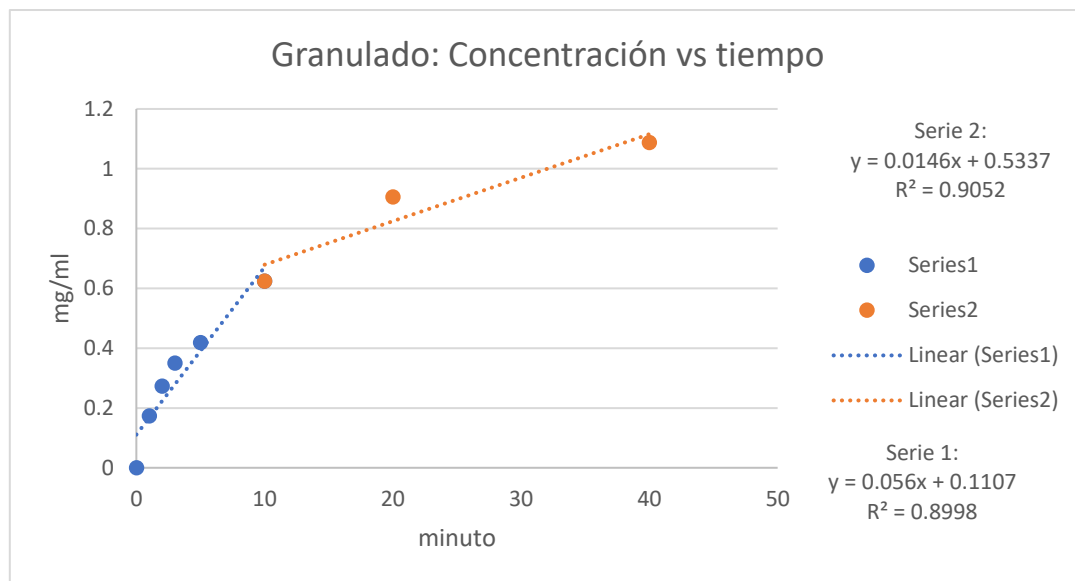
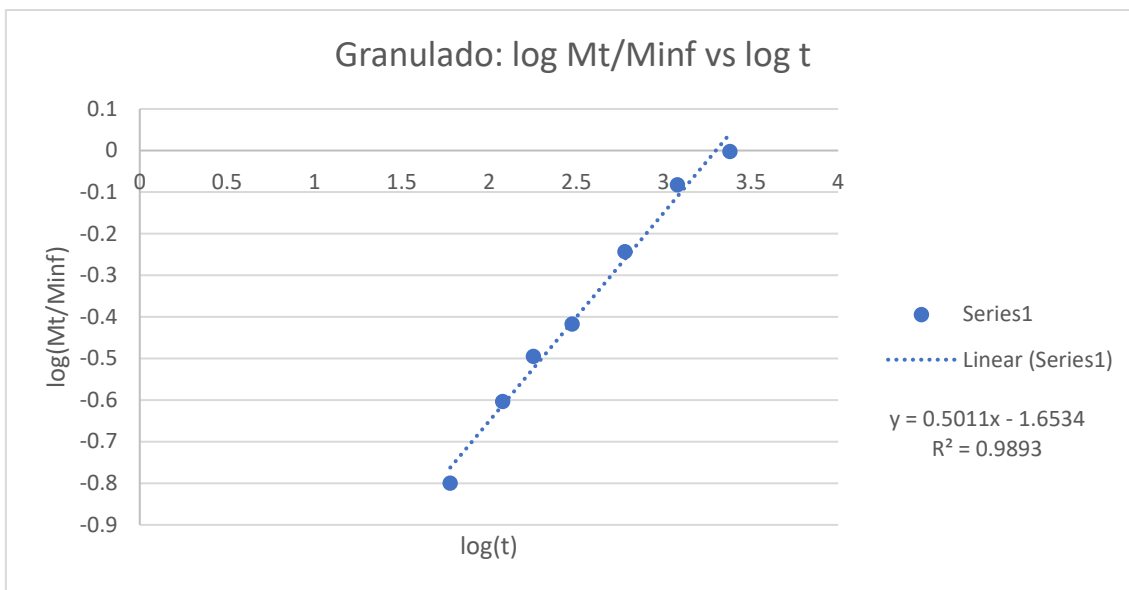


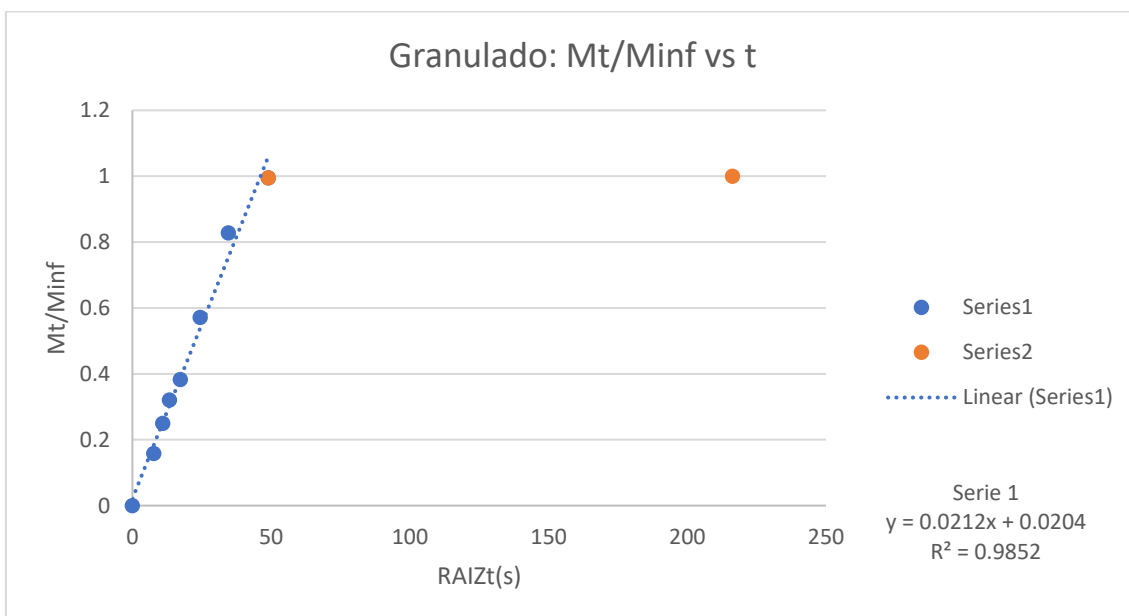
Ilustración 59: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (4)

POLVO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.174	0.159	60
2	0.273	0.250	120
3	0.351	0.320	180
4	0.419	0.383	300
5	0.625	0.571	600
6	0.906	0.828	1200
7	1.089	0.995	2400
8	1.094	1.000	46800

Tabla 47: Concentración en función del tiempo (granulado) (2)



*Ilustración 60: Gráfica logarítmica (granulado) (2)*



*Ilustración 61: Gráfica raíz de t (granulado) (2)*

KH	R(m)	D [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0212	0.0000106	2.112E-11

*Tabla 48: Coeficientes de difusión (granulado) (2)*

### Muestra 3

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	D medio (um)
104	0.1	1040	48.75

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.043	1.196	0.120
2	0.133	2.820	0.282
3	0.179	3.650	0.365
5	0.213	4.263	0.426
10	0.326	6.302	0.630
20	0.427	8.125	0.812
40	0.557	10.470	1.047
720	0.584	10.958	1.096

Tabla 49: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (3)

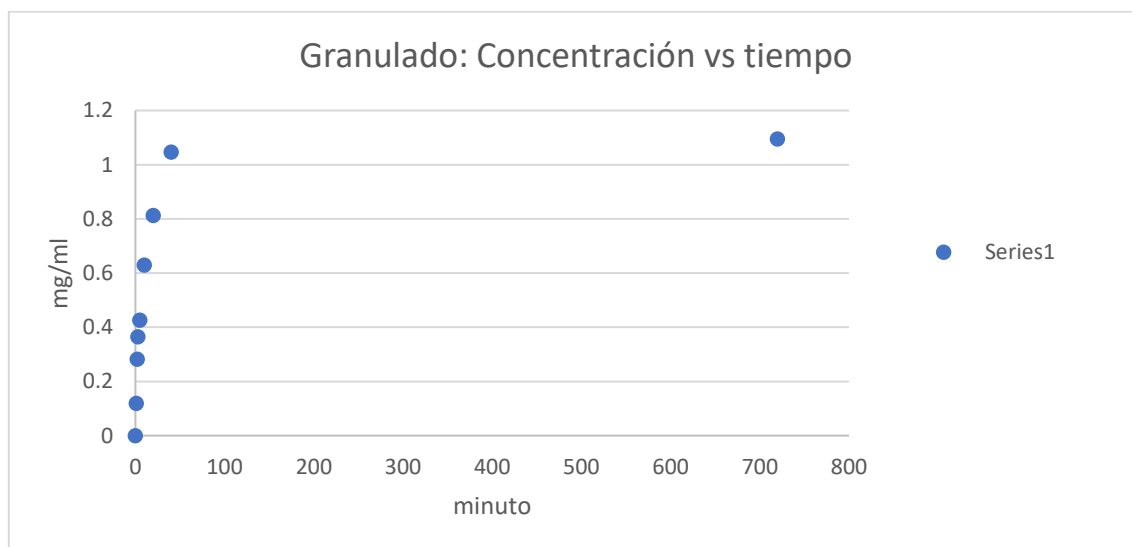


Ilustración 62: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (5)

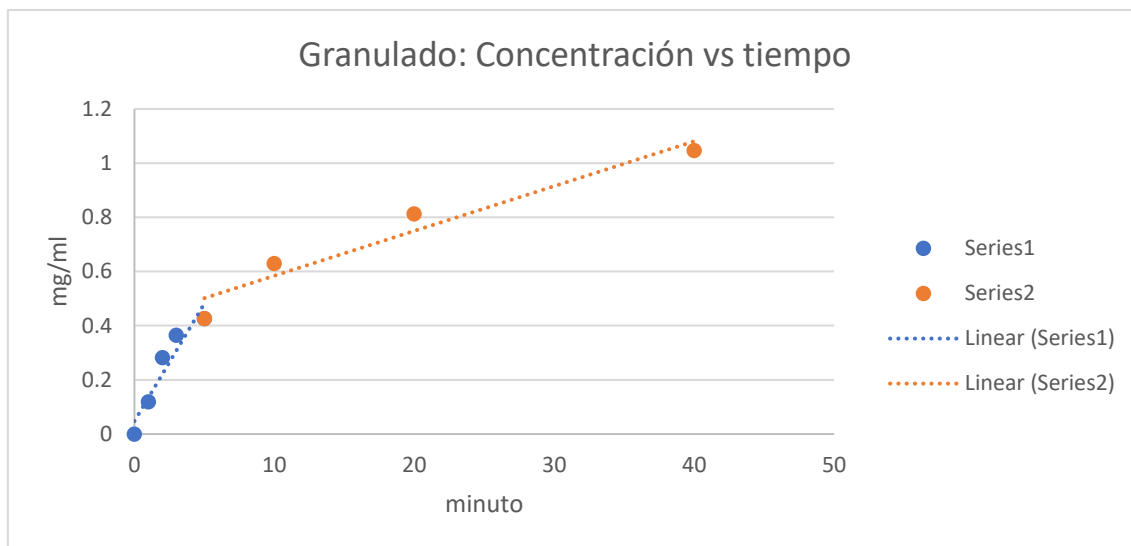


Ilustración 63: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (6)

POLVO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.120	0.109	60
2	0.282	0.257	120
3	0.365	0.333	180
4	0.426	0.389	300
5	0.630	0.575	600
6	0.812	0.741	1200
7	1.047	0.956	2400
8	1.096	1.000	43200

Tabla 50: Concentración en función del tiempo (granulado) (3)

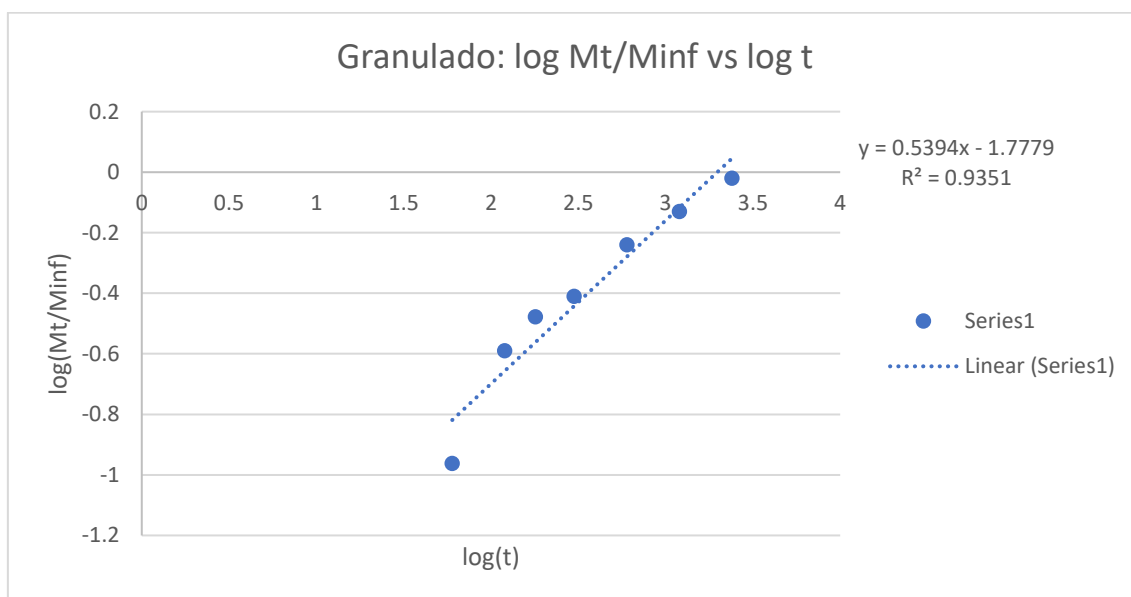


Ilustración 64: Gráfica logarítmica (granulado) (3)

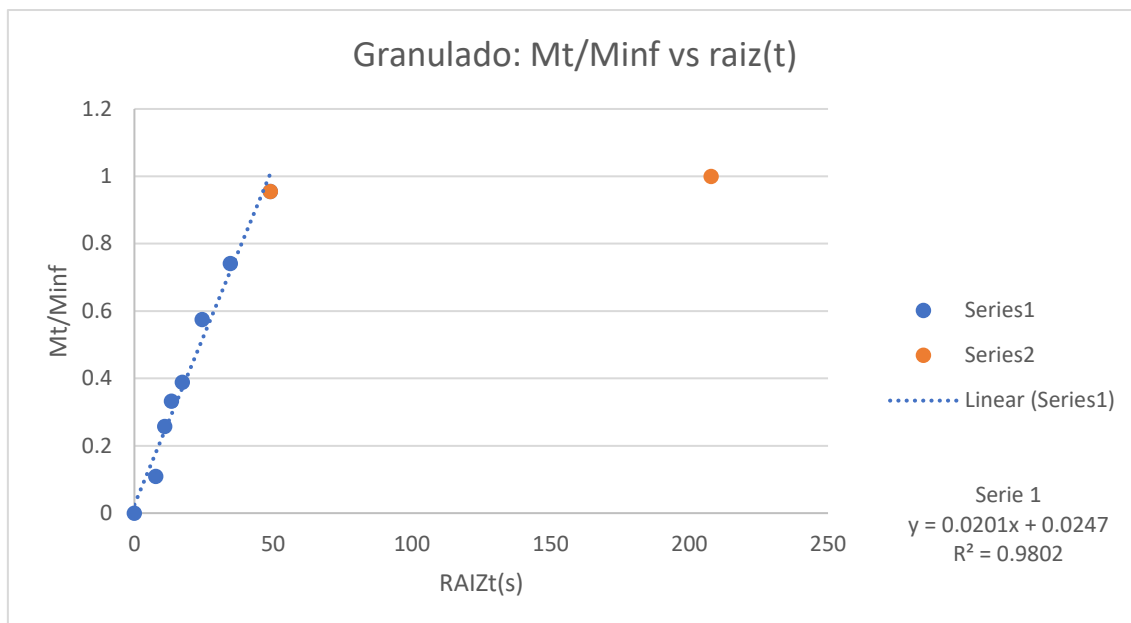


Ilustración 65: Gráfica raíz de t (granulado) (3)

KH	R(m)	D [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0201	0.0000244	1.080E-10

Tabla 51: Coeficientes de difusión (granulado) (3)



### Muestra 4

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	D medio (um)
100	0.1	1000	30

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.361	6.934	0.693
2	0.149	3.108	0.311
3	0.176	3.596	0.360
5	0.225	4.480	0.448
10	0.371	7.114	0.711
20	0.496	9.370	0.937
40	0.541	10.182	1.018
420	0.560	10.525	1.052

Tabla 52: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (4)

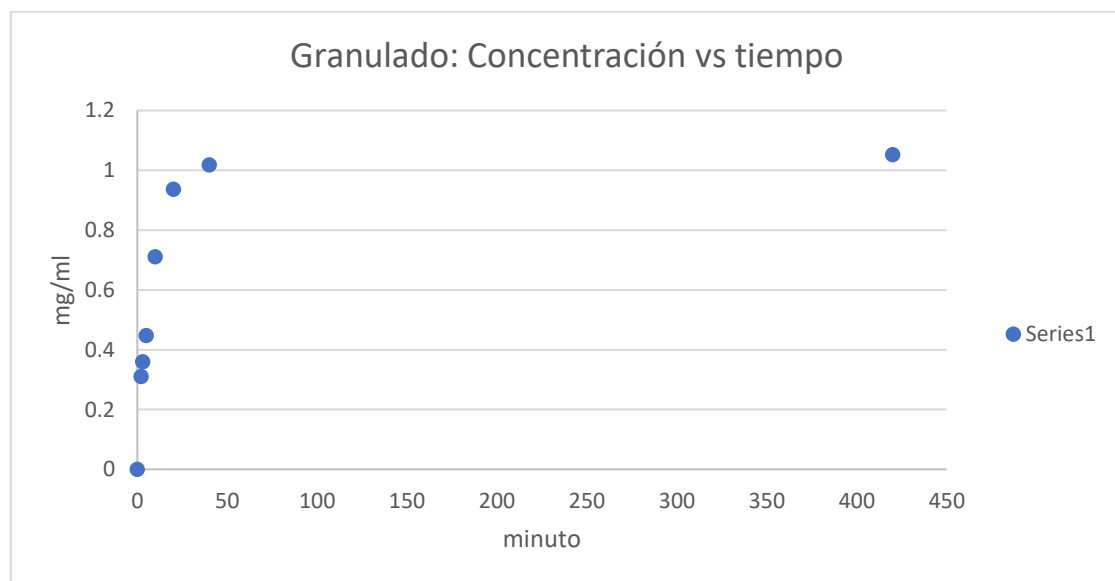


Ilustración 66: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (7)

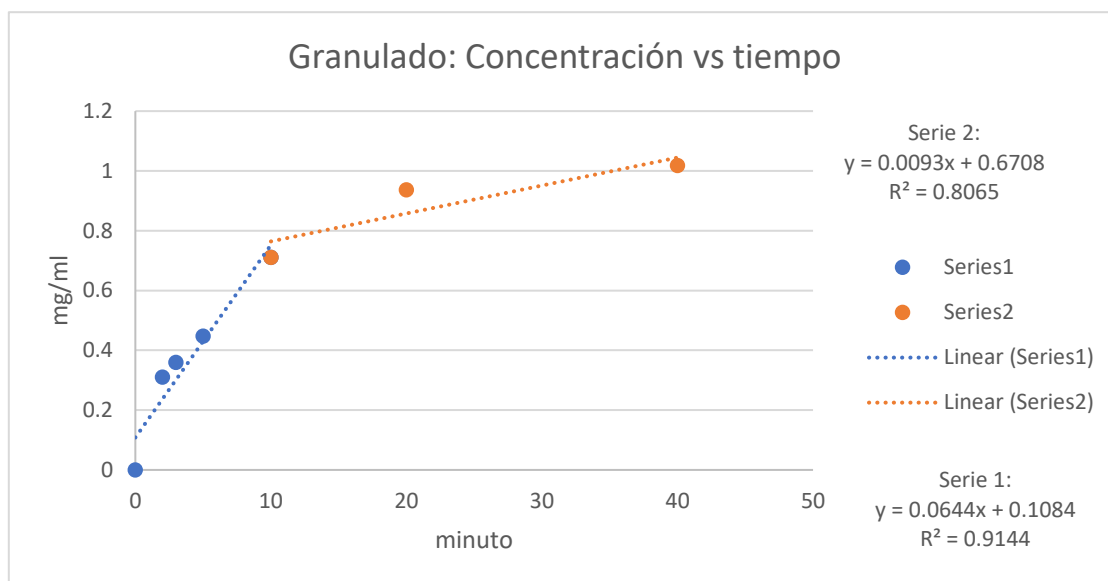


Ilustración 67: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (8)

POLVO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.693	0.659	60
2	0.311	0.295	120
3	0.360	0.342	180
4	0.448	0.426	300
5	0.711	0.676	600
6	0.937	0.890	1200
7	1.018	0.967	2400
8	1.052	1.000	25200

Tabla 53: Concentración en función del tiempo (granulado) (4)

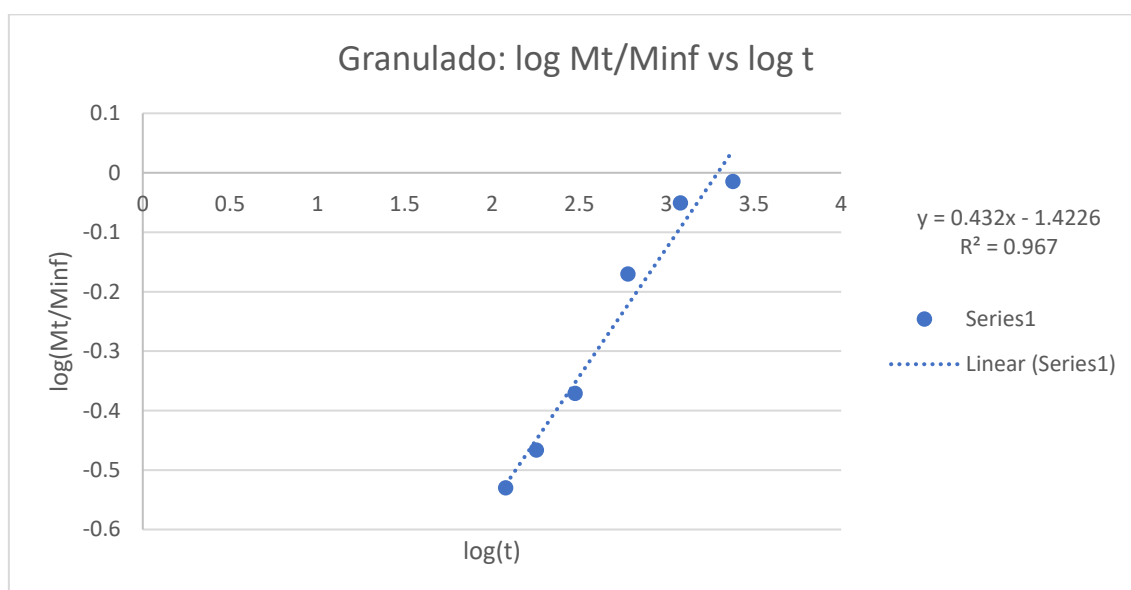
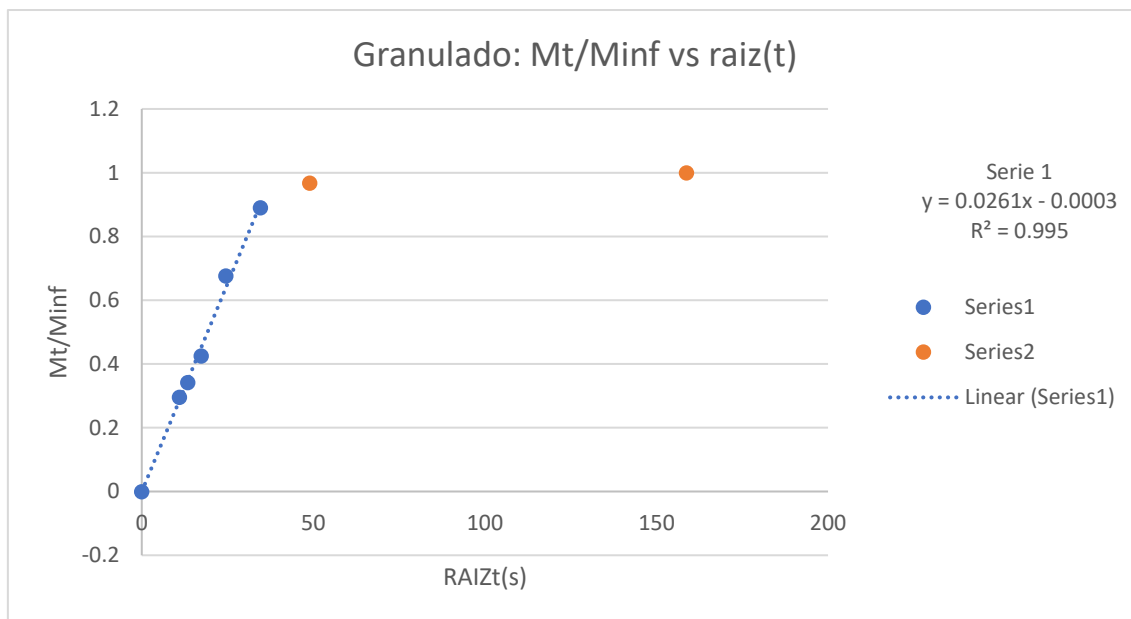


Ilustración 68: Gráfica logarítmica (granulado) (4)



*Ilustración 69: Gráfica raíz de t (granulado) (4)*

KH	R(m)	D [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0261	0.0000150	4.684E-11

*Tabla 54: Coeficientes de difusión (granulado) (4)*

### Muestra 5

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	D medio (um)
100	0.1	1000	30

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.060	1.503	0.150
2	0.115	2.495	0.249
3	0.107	2.351	0.235
5	0.130	2.766	0.277
10	0.268	5.256	0.526
20	0.535	10.073	1.007
40	0.499	9.424	0.942
900	0.593	11.120	1.112

Tabla 55: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (5)

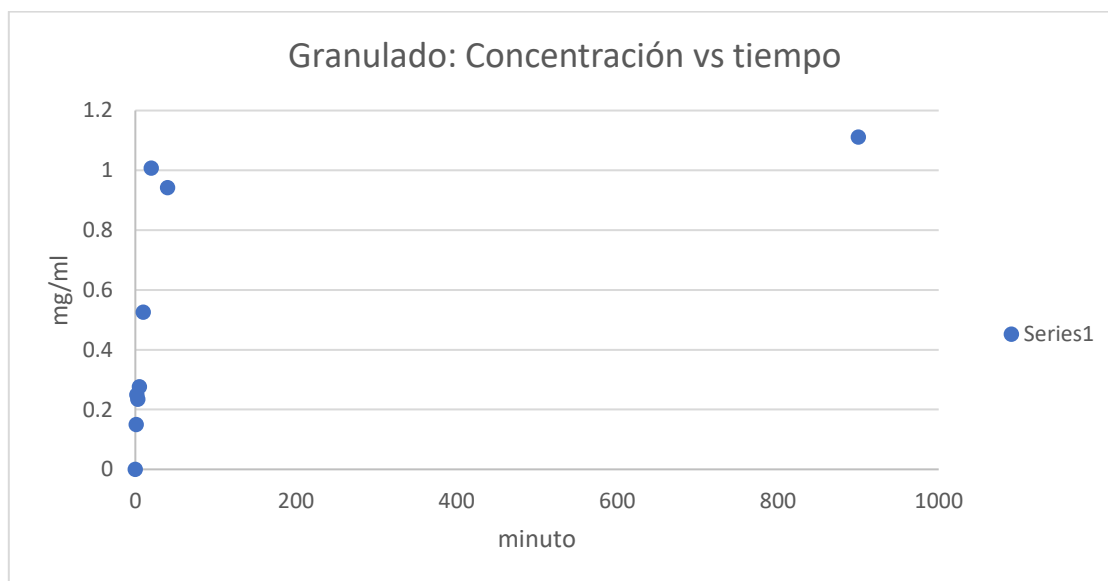


Ilustración 70: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (9)

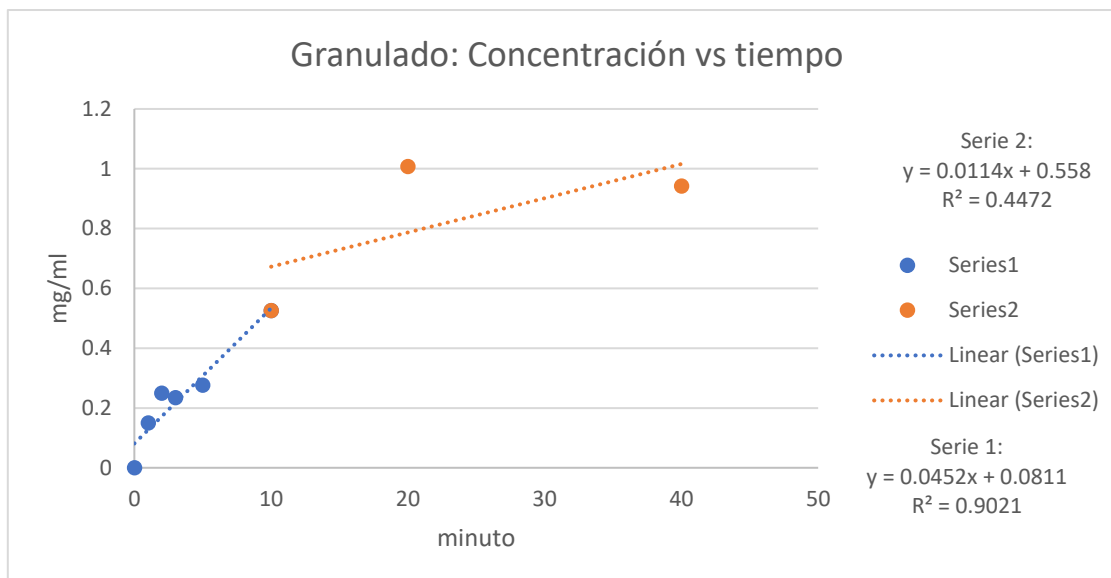


Ilustración 71: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (10)

POLVO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.150	0.135	60
2	0.249	0.211	120
3	0.235	0.224	180
4	0.277	0.249	300
5	0.526	0.473	600
6	1.007	0.847	1200
7	0.942	0.906	2400
8	1.112	1.000	54000

Tabla 56: Concentración en función del tiempo (granulado) (5)

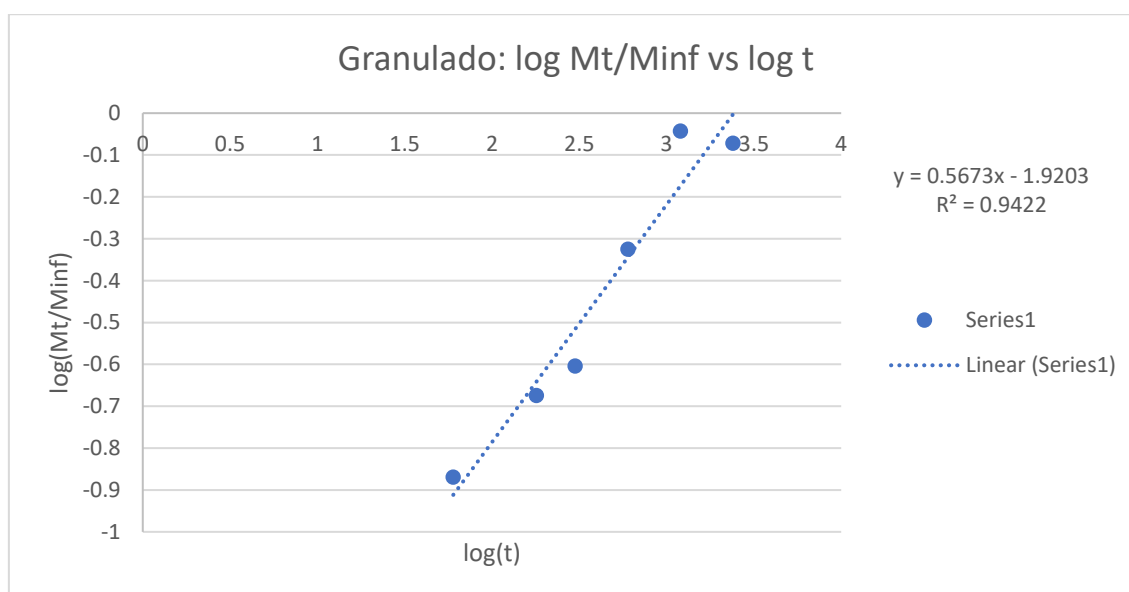
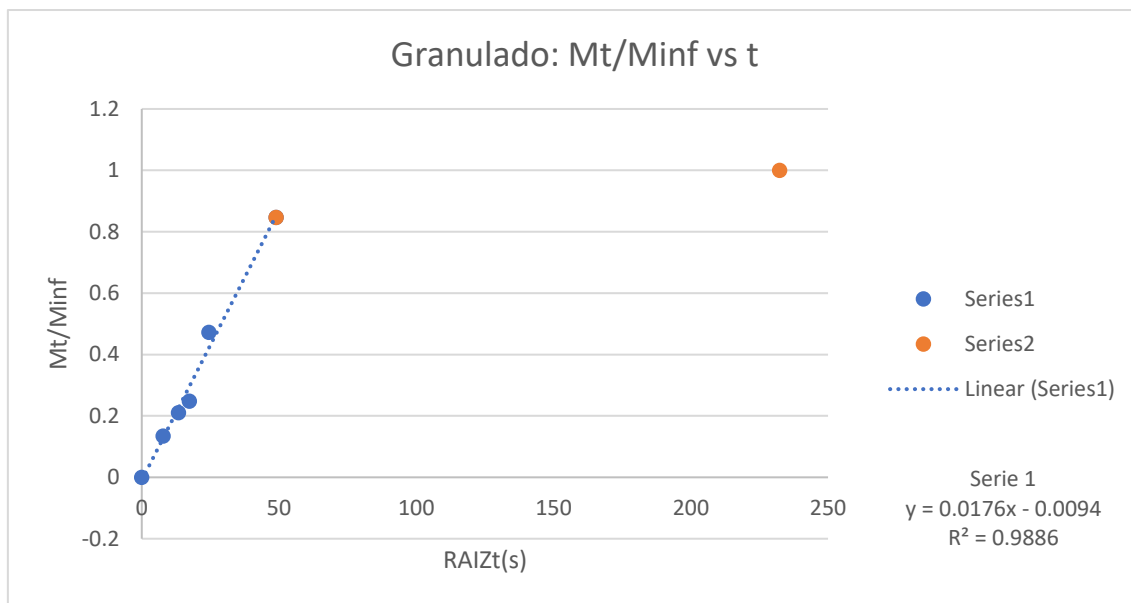


Ilustración 72: Gráfica logarítmica (granulado) (5)



*Ilustración 73: Gráfica raíz de t (granulado) (5)*

KH	R(m)	D [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0176	0.0000185	5.795E-11

*Tabla 57: Coeficientes de difusión (granulado) (5)*

### Muestra 6

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	D medio (um)
100	0.1	1000	39

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.042	1.178	0.118
2	0.080	1.863	0.186
3	0.094	2.116	0.212
5	0.169	3.469	0.347
10	0.285	5.562	0.556
20	0.406	7.746	0.775
40	0.507	9.568	0.957
720	0.508	9.586	0.959

Tabla 58: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (6)

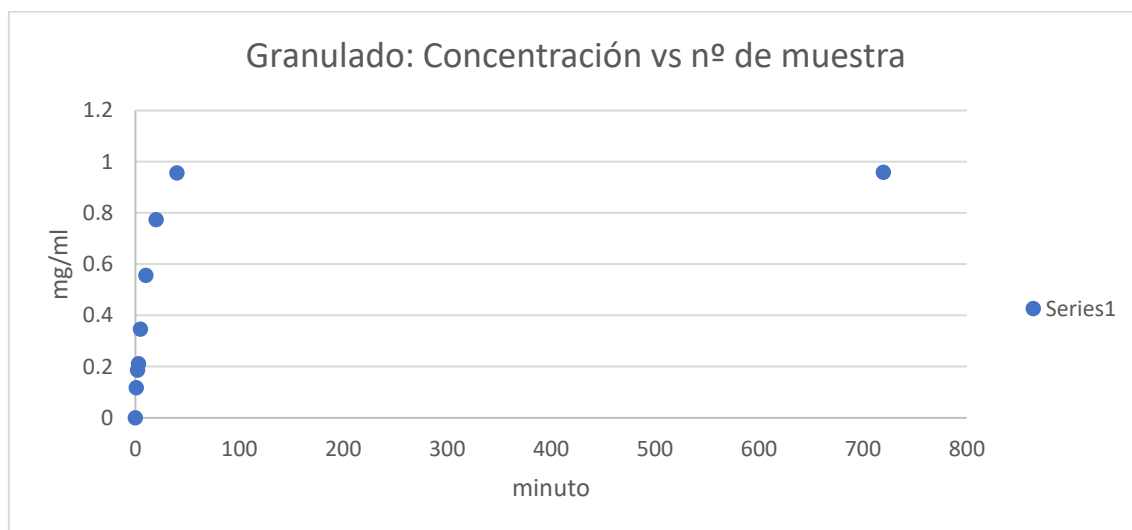


Ilustración 74: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (11)

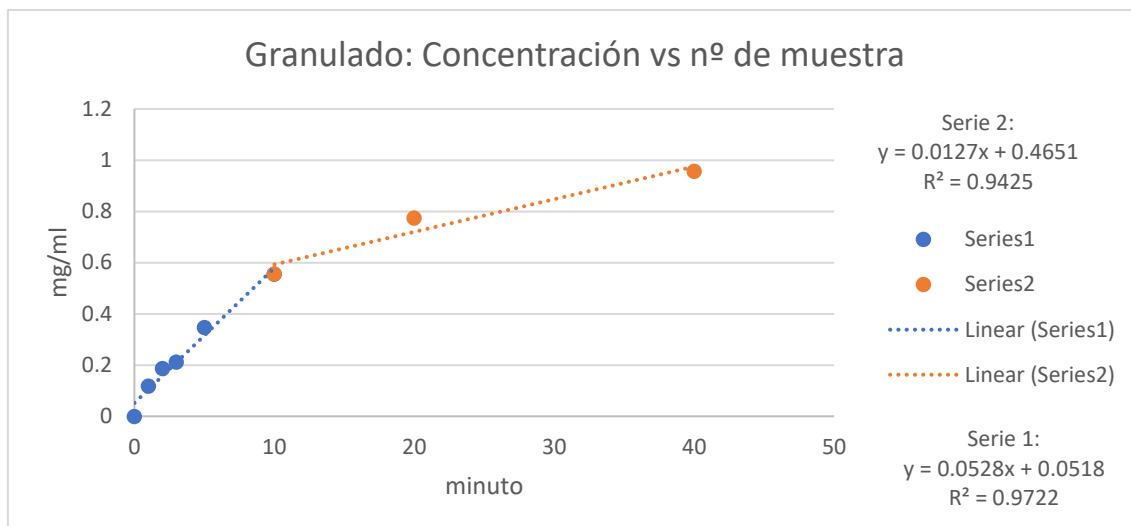


Ilustración 75: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (12)

POLVO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.118	0.123	60
2	0.186	0.194	120
3	0.212	0.221	180
4	0.347	0.362	300
5	0.556	0.580	600
6	0.775	0.808	1200
7	0.957	0.998	2400
8	0.959	1.000	43200

Tabla 59: Concentración en función del tiempo (granulado) (6)

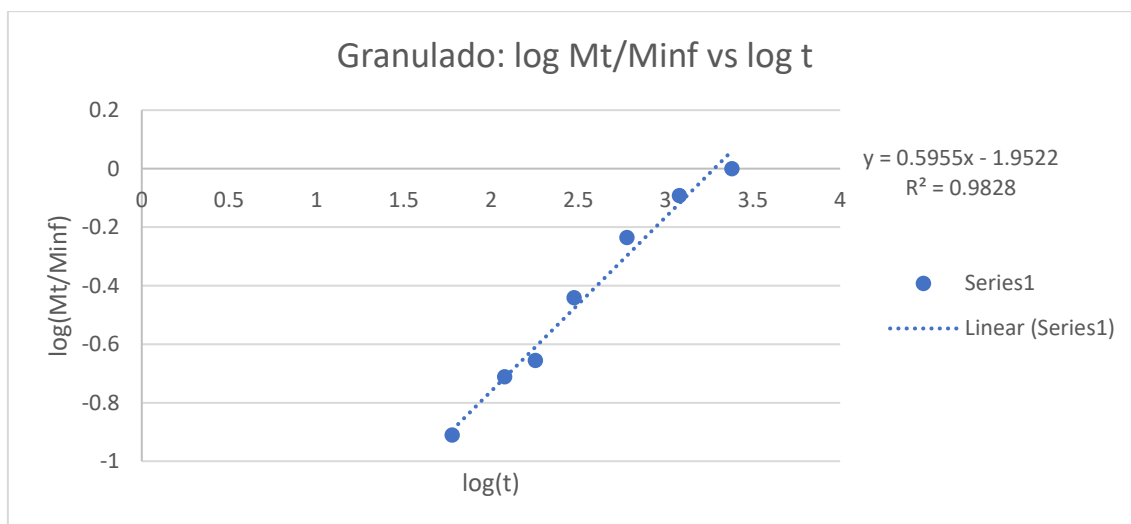
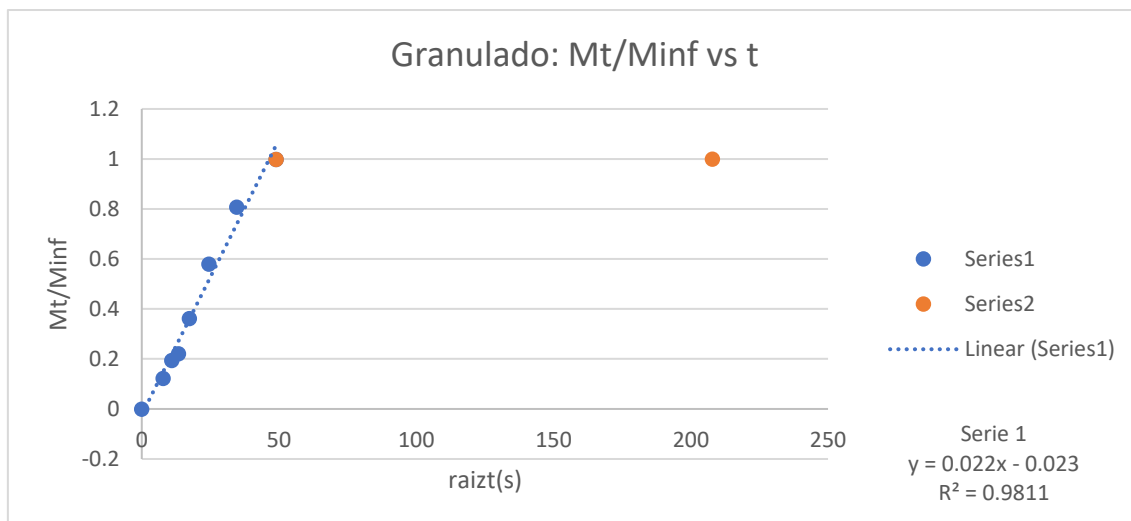


Ilustración 76: Gráfica logarítmica (granulado) (6)





*Ilustración 77: Gráfica raíz de t (granulado) (6)*

KH	R(m)	D [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0176	0.0000198	6.694E-11

*Tabla 60: Coeficientes de difusión (granulado) (6)*

### Muestra 7

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	D medio (um)
100	0.1	1000	68.65

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.038	1.106	0.111
2	0.090	2.044	0.204
3	0.116	2.513	0.251
5	0.191	3.866	0.387
10	0.275	5.382	0.538
20	0.432	8.215	0.821
40	0.590	11.066	1.107
420	1.235	22.704	2.270

Tabla 61: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (7)

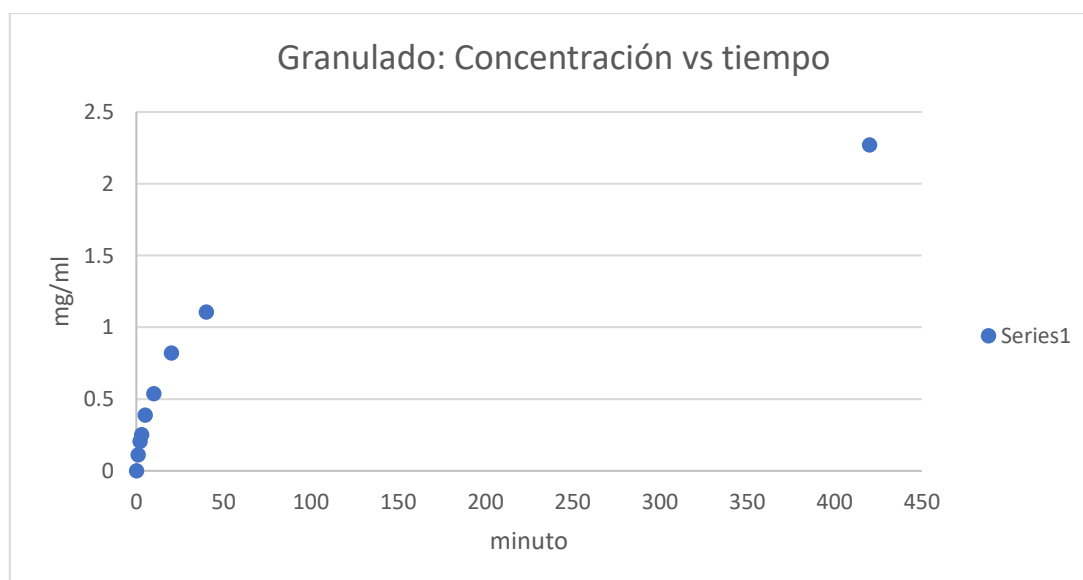


Ilustración 78: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (13)

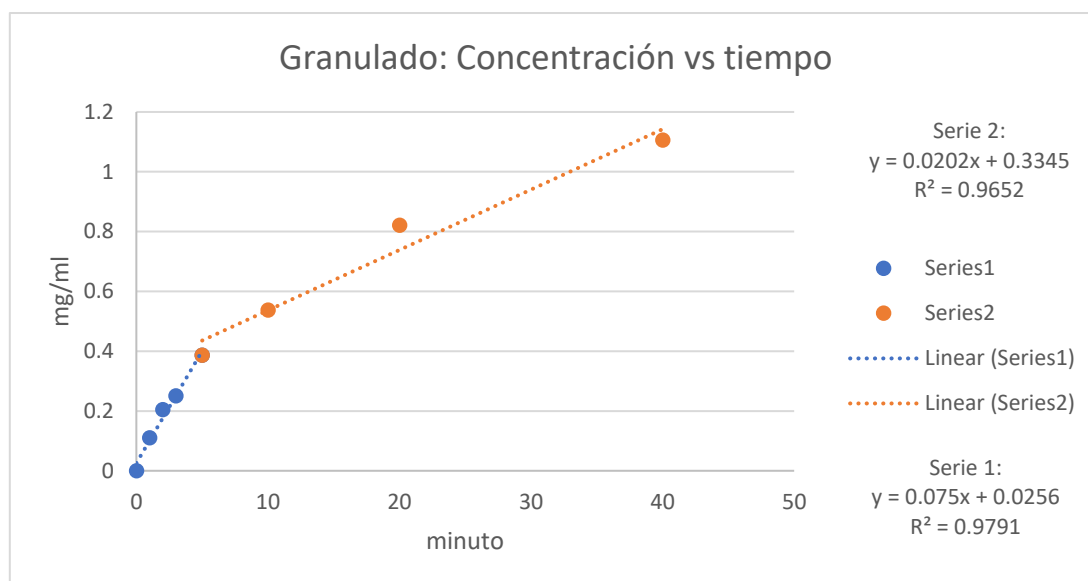


Ilustración 79: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (14)

POLVO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.111	0.100	60
2	0.204	0.185	120
3	0.251	0.227	180
4	0.387	0.349	300
5	0.538	0.486	600
6	0.821	0.742	1200
7	1.107	1.000	2400
8	2.270		25200

Tabla 62: Concentración en función del tiempo (granulado) (7)

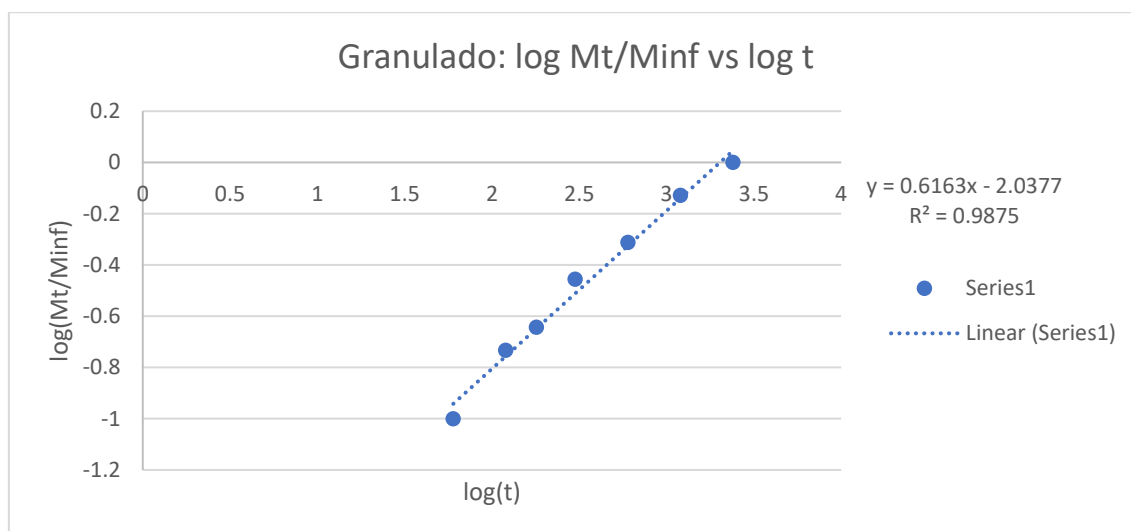
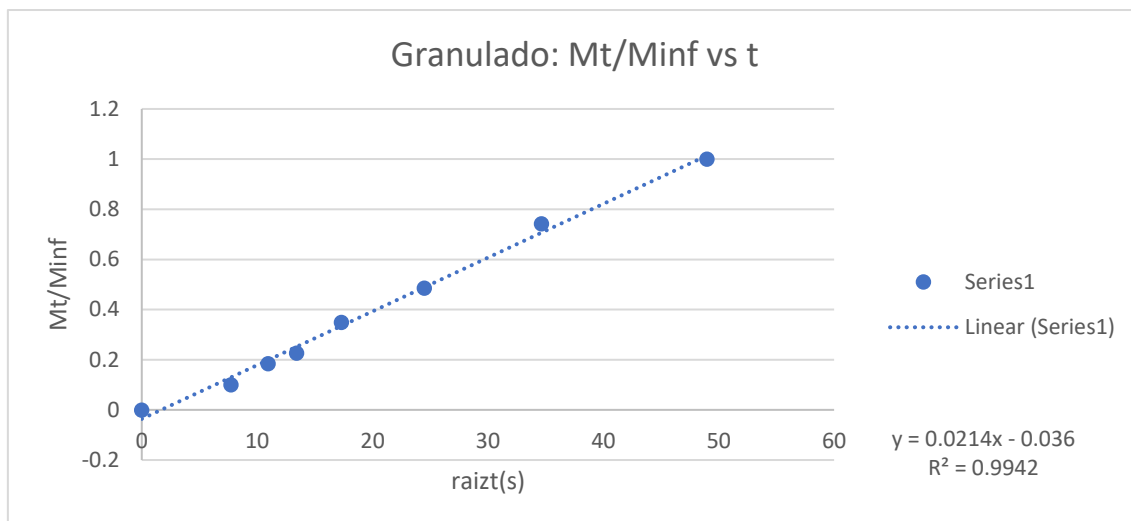


Ilustración 80: Gráfica logarítmica (granulado) (7)



*Ilustración 81: Gráfica raíz de t (granulado) (7)*

KH	R(m)	D [(m <sup>2</sup> )/s]
0.214	0.0000343	6.990E-10

*Tabla 63: Coeficientes de difusión (granulado) (7)*

### Muestra 8

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	D medio (um)
102	0.1	1020	65

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.112	2.441	0.244
2	0.074	1.755	0.176
3	0.116	2.513	0.251
5	0.247	4.877	0.488
10	0.303	5.887	0.589
20	0.369	7.078	0.708
40	0.567	10.651	1.065
600	0.602	11.282	1.128

Tabla 64: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (8)

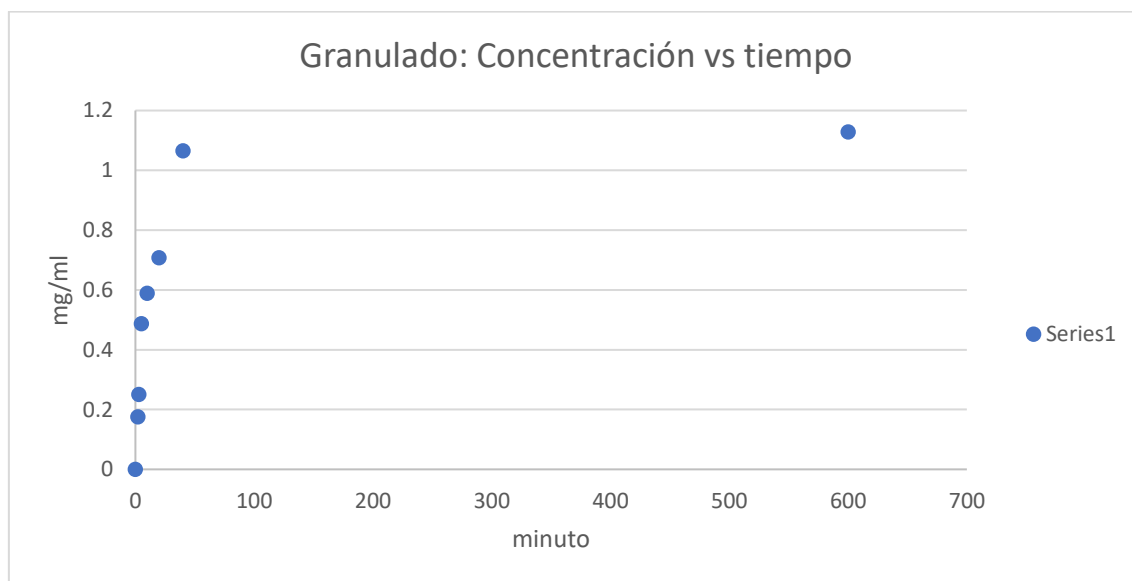


Ilustración 82: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (15)

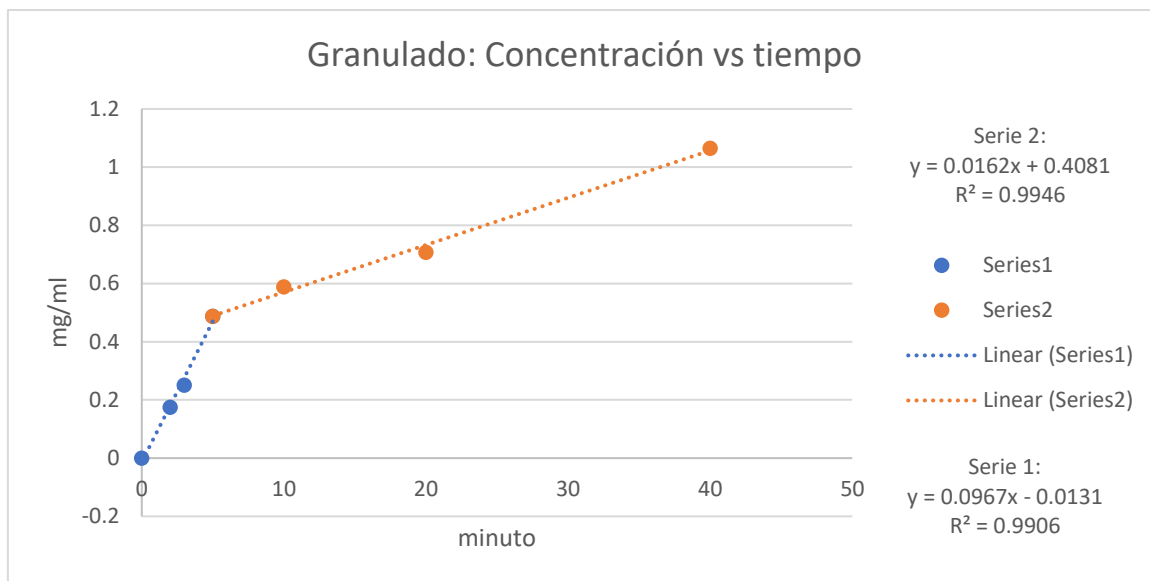


Ilustración 83: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (16)

POLVO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.244	0.216	60
2	0.176	0.156	120
3	0.251	0.223	180
4	0.488	0.432	300
5	0.589	0.522	600
6	0.708	0.627	1200
7	1.065	0.944	2400
8	1.128	1.000	36000

Tabla 65: Concentración en función del tiempo (granulado) (8)

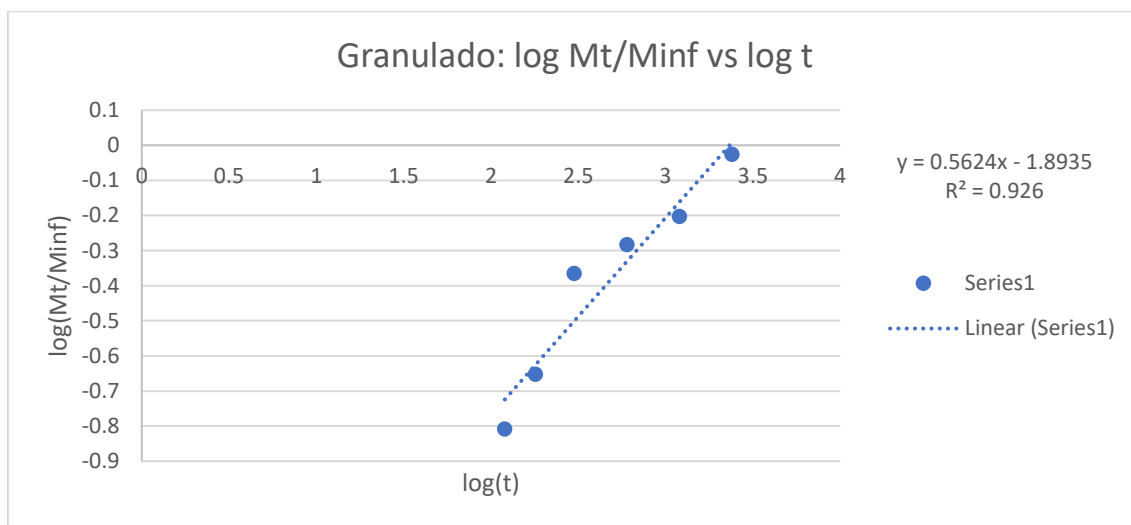


Ilustración 84: Gráfica logarítmica (granulado) (8)

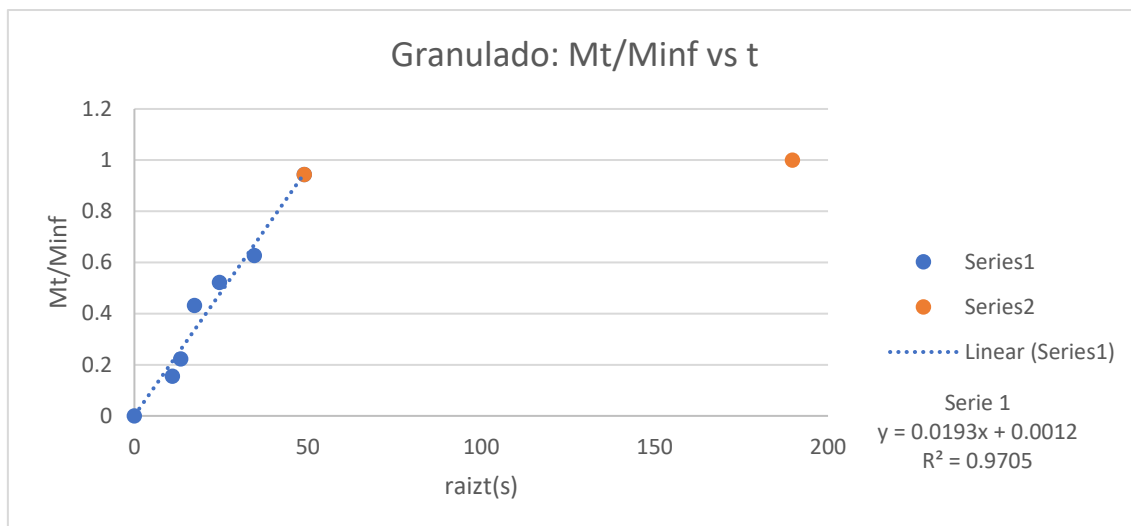


Ilustración 85: Gráfica raíz de t (granulado) (8)

KH	R(m)	D [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0193	0.0000325	1.885E-10

Tabla 66: Coeficientes de difusión (granulado) (8)

### Muestra 9

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	D medio (um)
103	0.1	1030	23.15

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.062	1.539	0.154
2	0.091	2.062	0.206
3	0.086	1.972	0.197
5	0.261	5.129	0.513
10	0.227	4.516	0.452
20	0.307	5.959	0.596
40	0.339	6.537	0.654
900	0.343	6.609	0.661

Tabla 67: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (9)

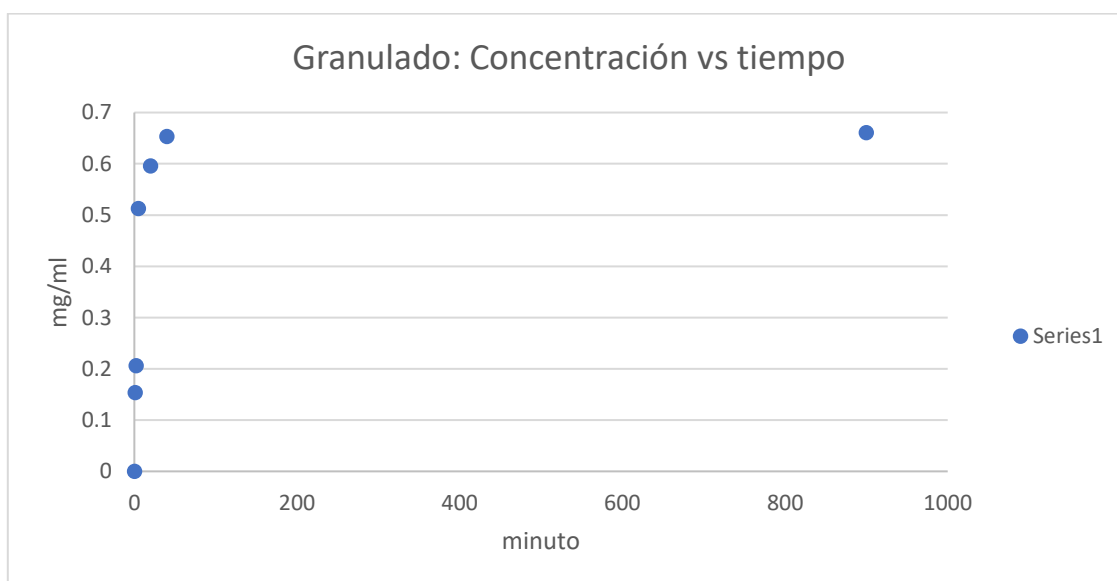


Ilustración 86: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (17)



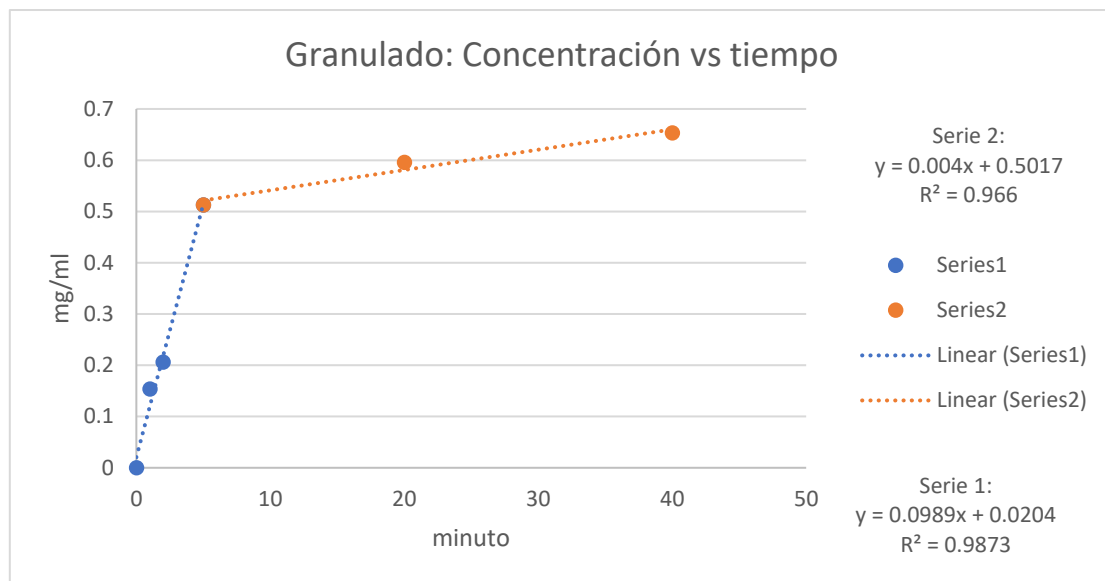


Ilustración 87: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (18)

POLVO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.154	0.233	60
2	0.206	0.312	120
3	0.197	0.298	180
4	0.513	0.776	300
5	0.452	0.683	600
6	0.596	0.902	1200
7	0.654	0.989	2400
8	0.661	1.000	54000

Tabla 68: Concentración en función del tiempo (granulado) (9)

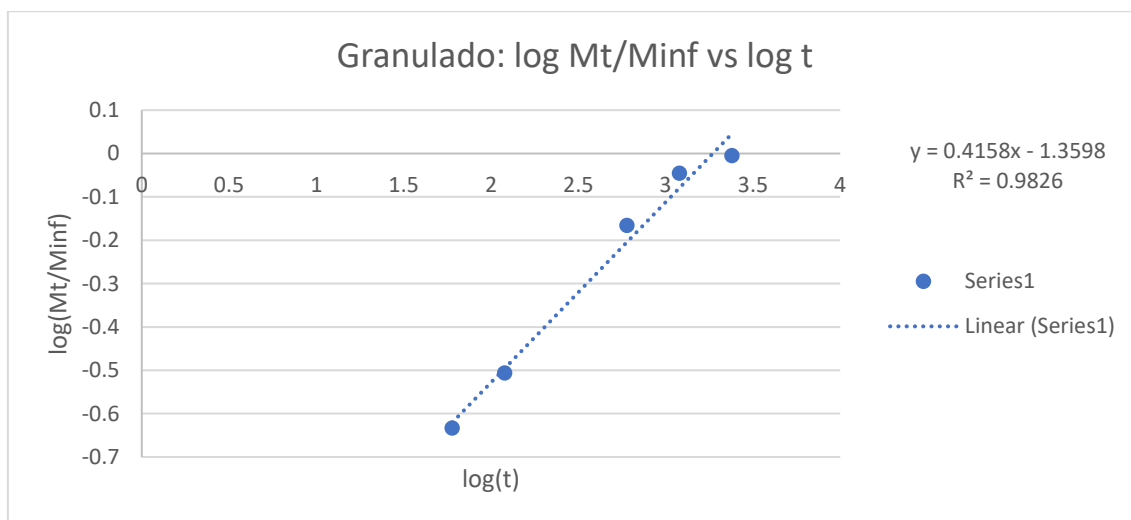


Ilustración 88: Gráfica logarítmica (granulado) (9)

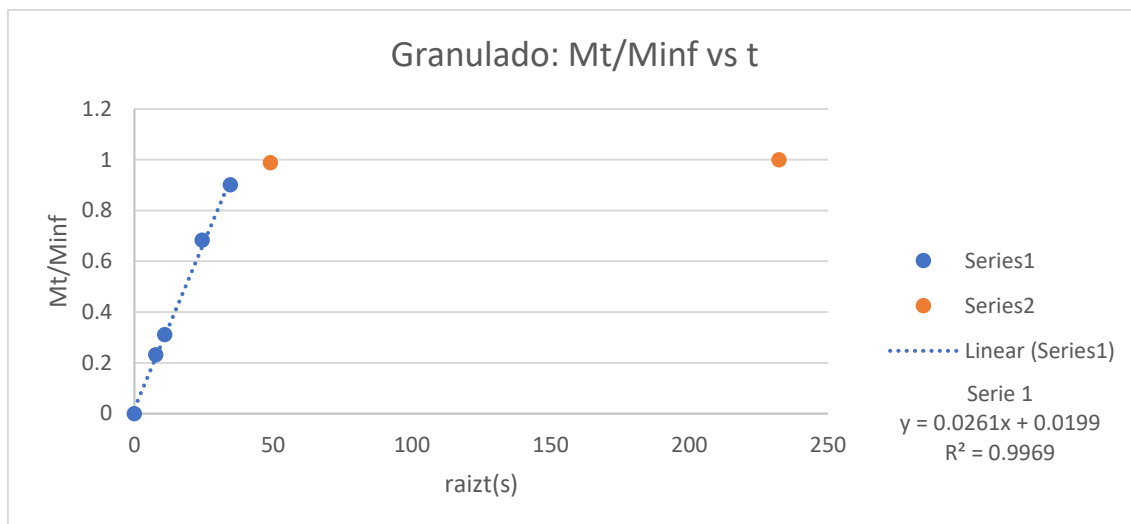


Ilustración 89: Gráfica raíz de t (granulado) (9)

KH	R(m)	D [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0261	0.0000116	2.776E-11

Tabla 69: Coeficientes de difusión (granulado) (9)

### Muestra 10

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	D medio (um)
103	0.1	1030	32.66

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.111	2.423	0.242
2	0.088	2.008	0.201
3	0.081	1.881	0.188
5	0.078	1.827	0.183
10	0.150	3.127	0.313
20	0.393	7.511	0.751
40	0.528	9.947	0.995
900	0.567	10.651	1.065

Tabla 70: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (granulado) (10)

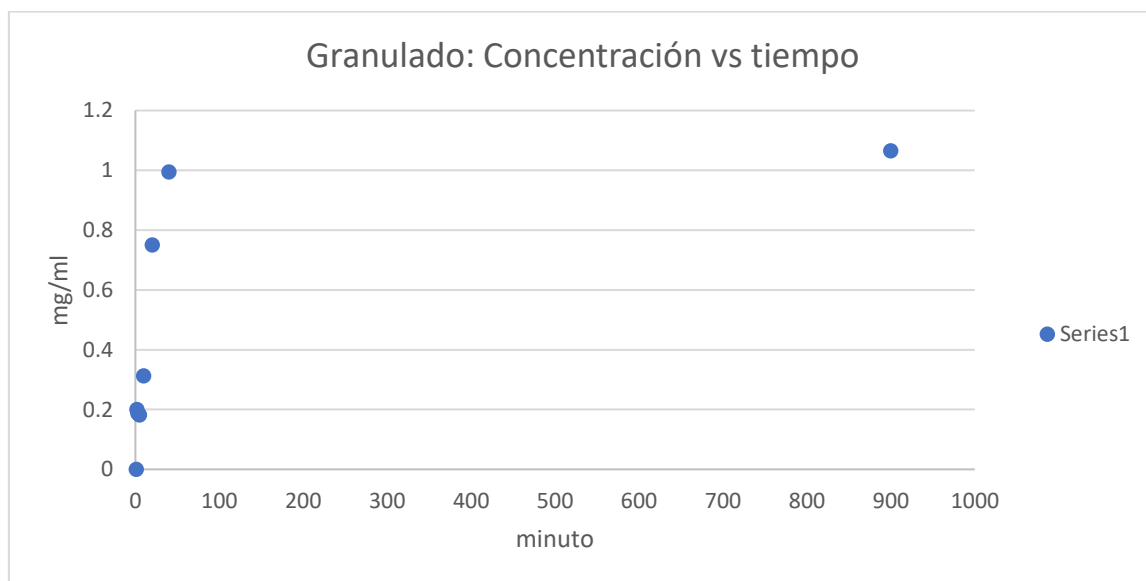


Ilustración 90: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (19)

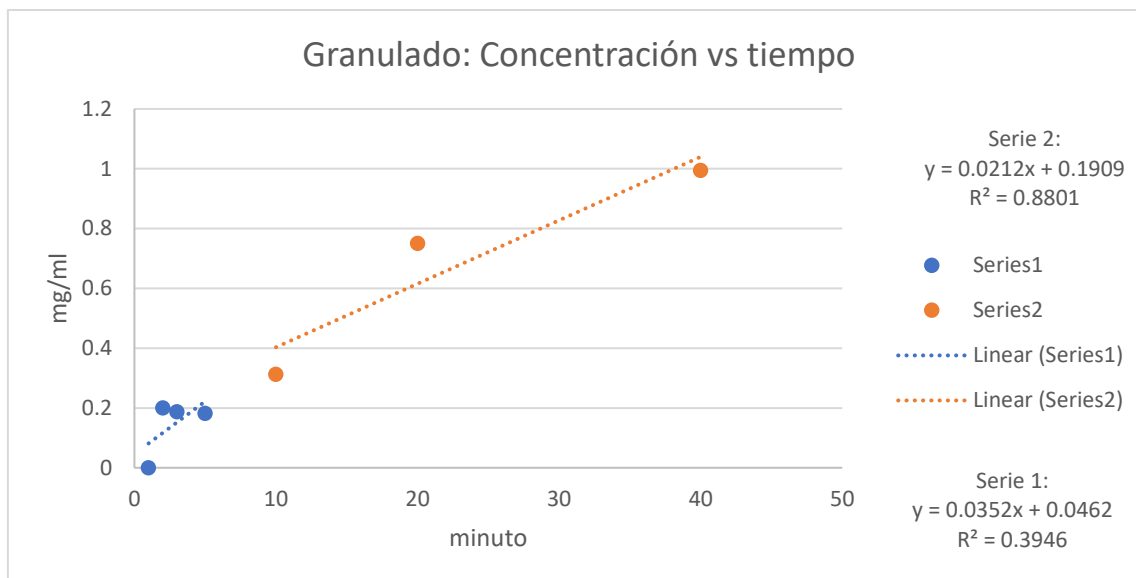


Ilustración 91: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (granulado) (20)

POLVO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.242	0.227	60
2	0.201	0.189	120
3	0.188	0.177	180
4	0.183	0.172	300
5	0.313	0.294	600
6	0.751	0.705	1200
7	0.995	0.934	2400
8	1.065	1.000	54000

Tabla 71: Concentración en función del tiempo (granulado) (10)

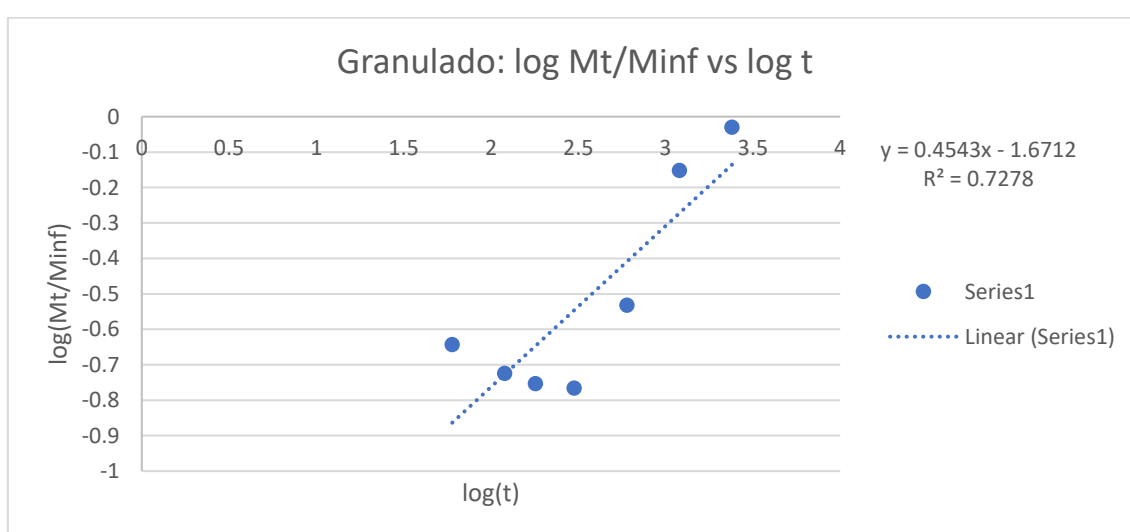


Ilustración 92: Gráfica logarítmica (granulado) (10)

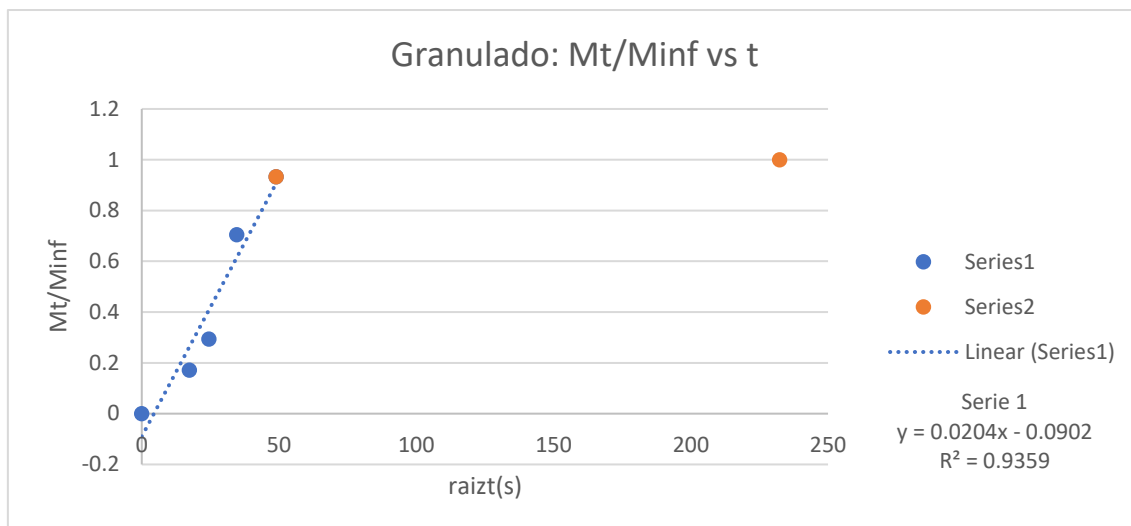


Ilustración 93: Gráfica raíz de t (granulado) (10)

KH	R(m)	D [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0204	0.00001633	4.885E-11

Tabla 72: Coeficientes de difusión (granulado) (10)

COMPRIMIDO

Muestra 1

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
171	0.171	1000	0.0009

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.004	0.492	0.012
2	0.000	0.420	0.010
3	0.003	0.474	0.012
5	0.009	0.582	0.015
10	0.036	1.069	0.027
20	0.204	4.101	0.103
40	0.414	7.890	0.197
930	0.583	10.940	1.094

Tabla 73: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (1)

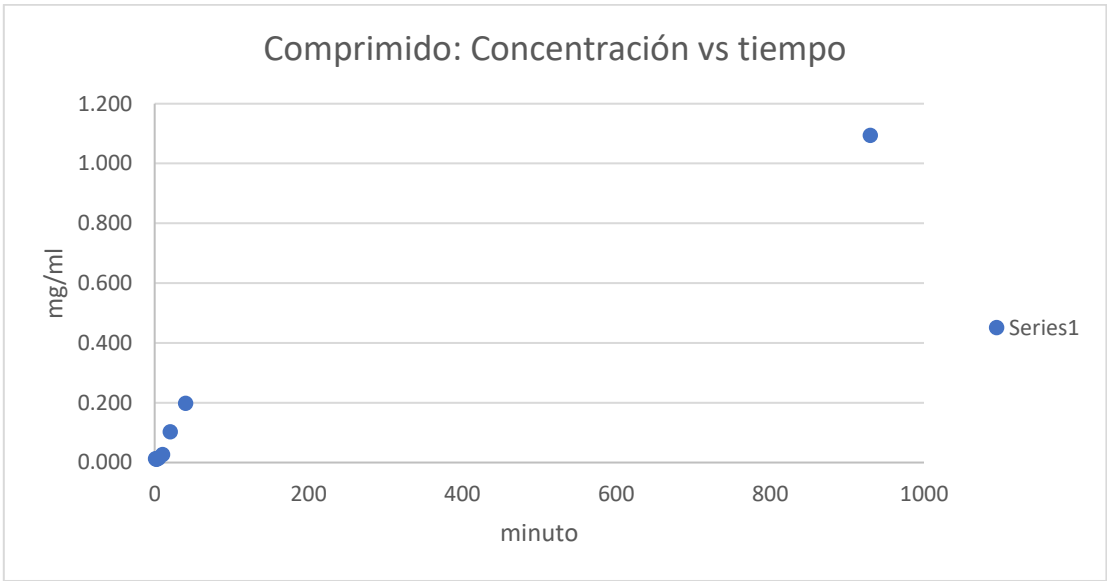


Ilustración 94: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (1)

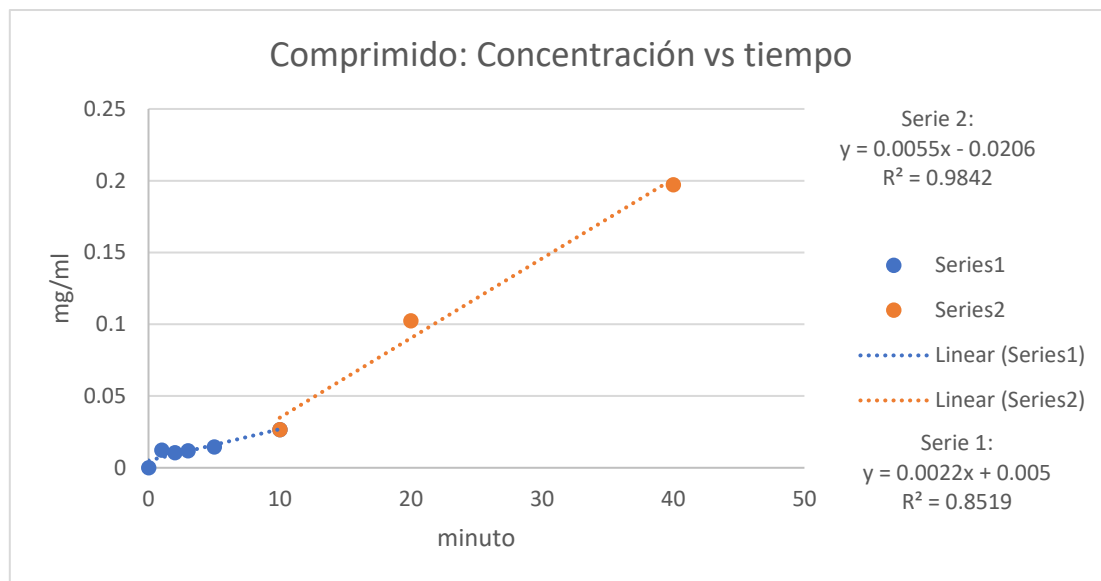


Ilustración 95: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (2)

COMPRIMIDO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.012	0.011	60
2	0.010	0.010	120
3	0.012	0.011	180
4	0.015	0.013	300
5	0.027	0.024	600
6	0.103	0.094	1200
7	0.197	0.180	2400
8	1.094	1.000	55800

Tabla 74: Concentración en función del tiempo (comprimido) (1)

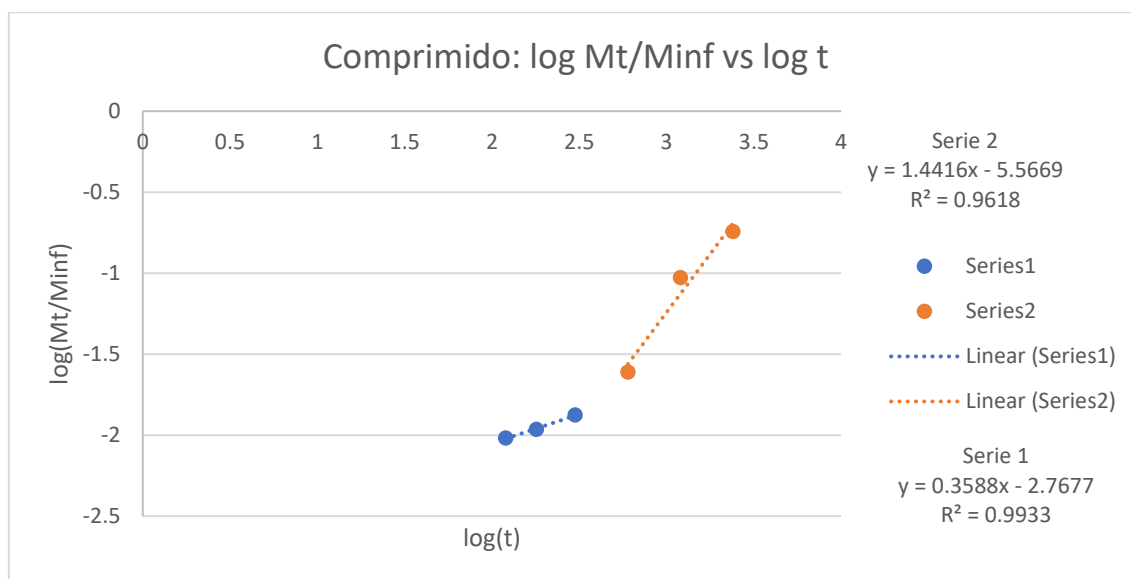
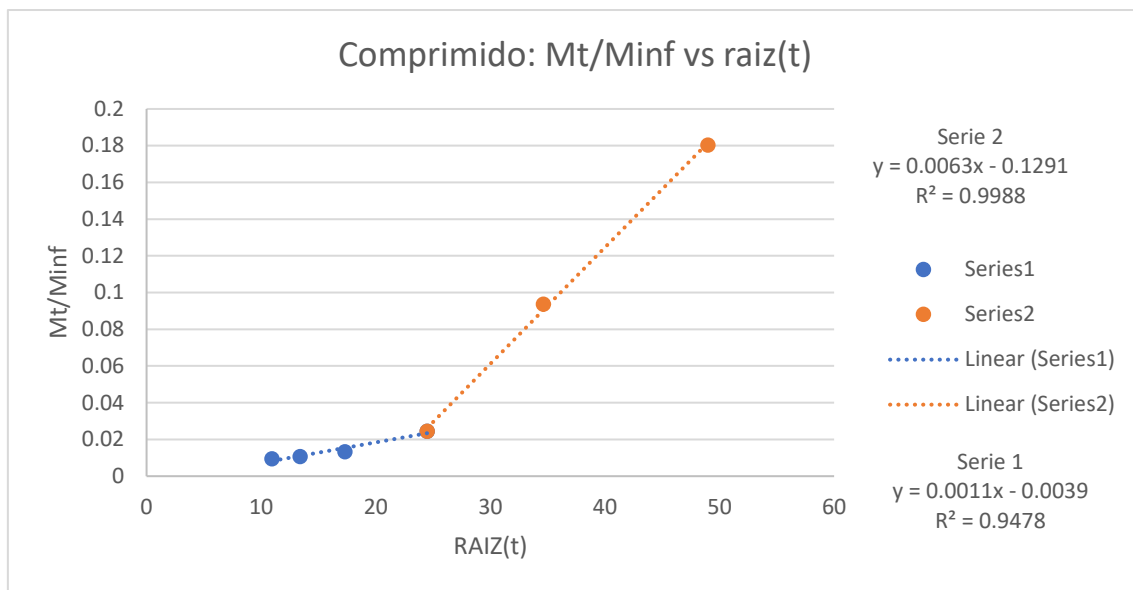


Ilustración 96: Gráfica logarítmica (comprimido) (1)



*Ilustración 97: Gráfica raíz de t (comprimido) (1)*

KH (1)	e (m)	l(m)	D (1) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0011	0.0009	0.00045	1.055E-08
KH (2)	e (m)	l(m)	D (2) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0063	0.0009	0.00045	2.525E-08

*Tabla 75: Coeficientes de difusión (comprimido) (1)*



### Muestra 2

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
174	0.174	1000	0.0009

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.004	0.492	0.012
2	0.000	0.420	0.010
3	0.003	0.474	0.012
5	0.009	0.582	0.015
10	0.036	1.069	0.027
20	0.204	4.101	0.103
40	0.414	7.890	0.197
240	0.583	10.940	1.094

Tabla 76: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (2)

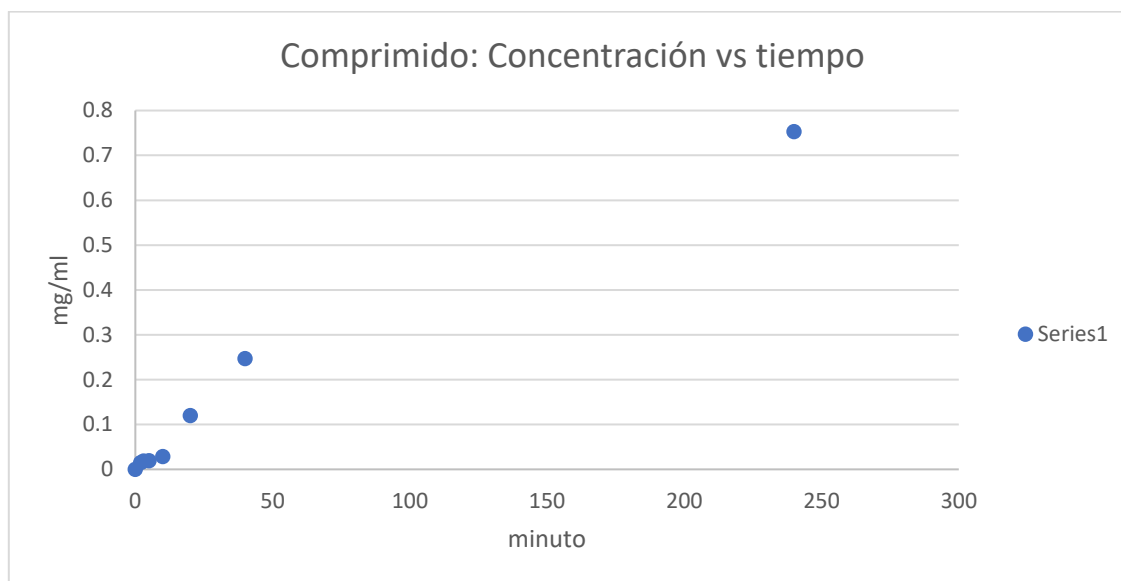


Ilustración 98: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (3)

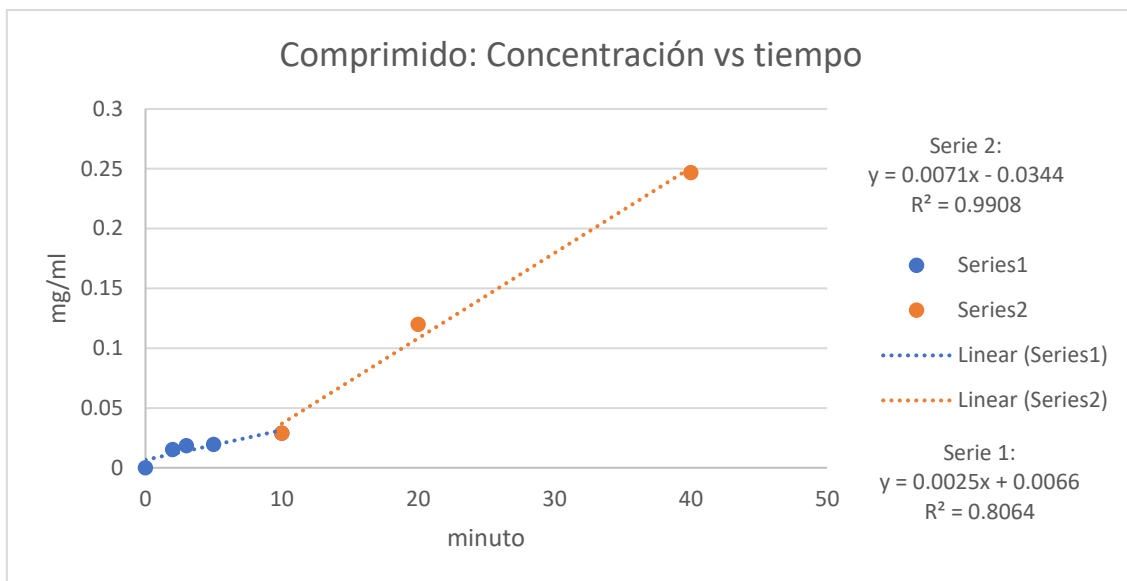
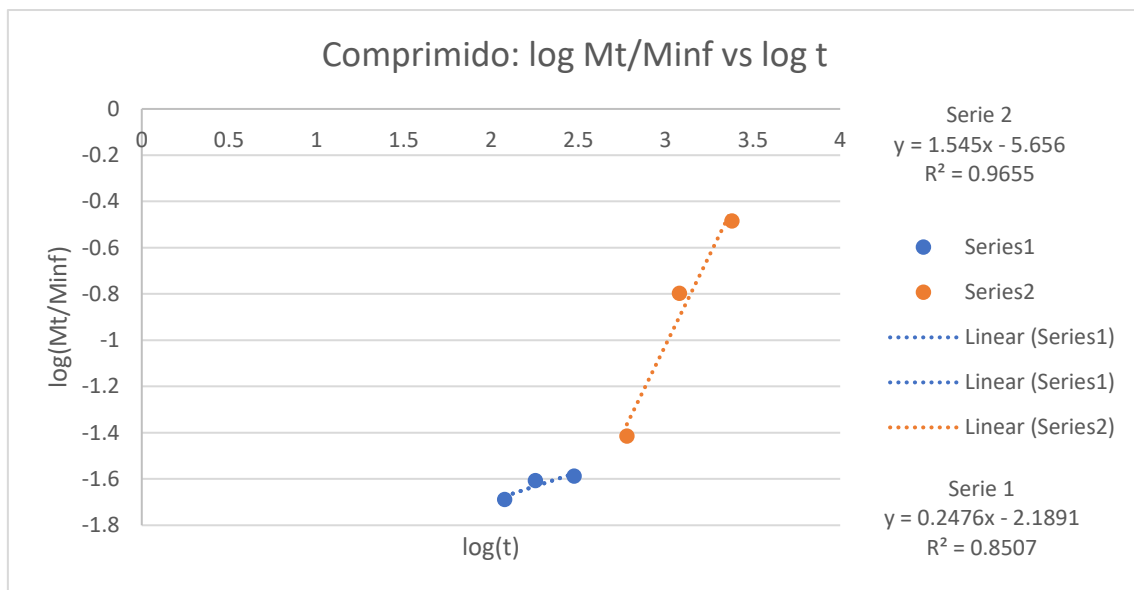


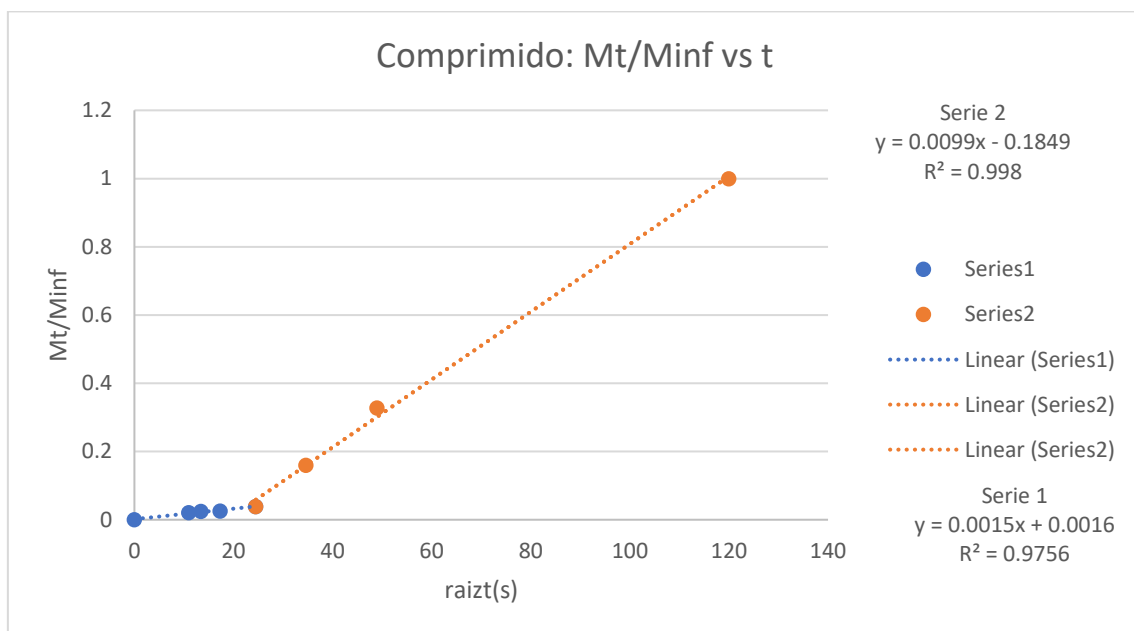
Ilustración 99: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (4)

COMPRIMIDO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1			
2	0.015	0.021	120
3	0.019	0.025	180
4	0.020	0.026	300
5	0.029	0.039	600
6	0.120	0.160	1200
7	0.247	0.328	2400
8	0.753	1.000	14400

Tabla 77: Concentración en función del tiempo (comprimido) (2)



*Ilustración 100: Gráfica logarítmica (comprimido) (2)*



*Ilustración 101: Gráfica raíz de t (comprimido) (2)*

KH (1)	e (m)	l(m)	D(1) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0015	0.0009	0.00045	1.232E-08
KH (2)	e (m)	l(m)	D(2) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0099	0.0009	0.00045	3.165E-08

*Tabla 78: Coeficientes de difusión (comprimido) (2)*

### Muestra 3

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
166	0.166	1000	0.00085

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.001	0.438	0.011
2	0.000	0.420	0.010
3	0.008	0.564	0.014
5	0.012	0.636	0.016
10	0.058	1.466	0.037
20	0.213	4.263	0.107
40	0.379	7.259	0.181
270	1.620	29.651	0.741

Tabla 79: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (3)

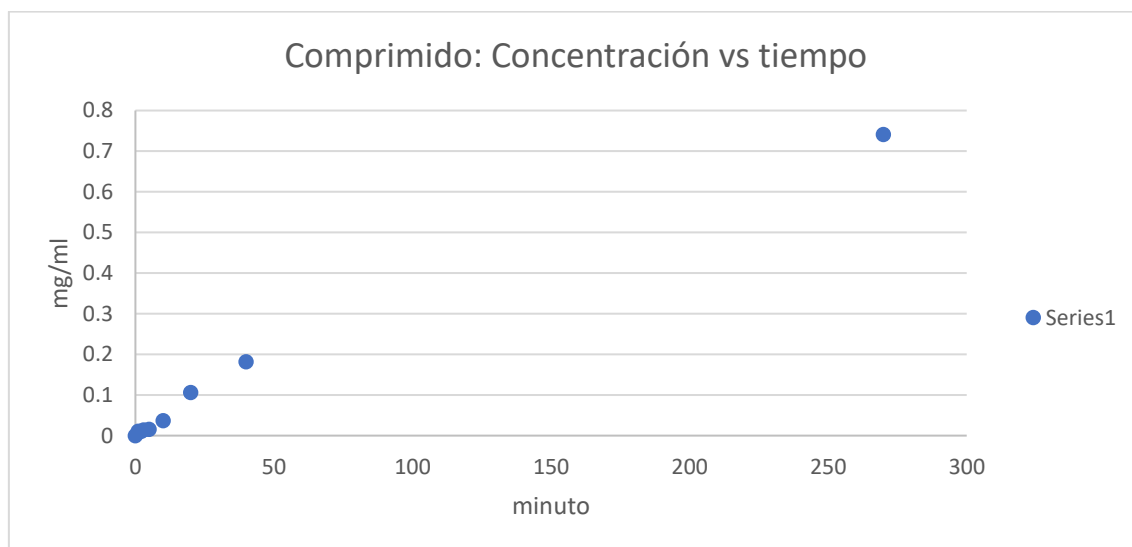


Ilustración 102: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (5)

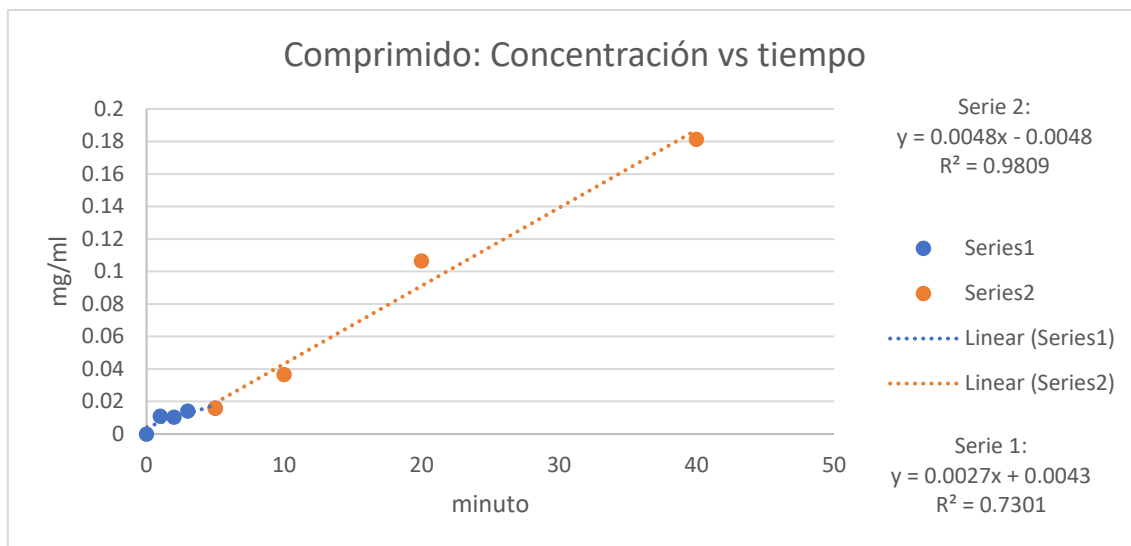


Ilustración 103: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (6)

COMPRIMIDO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.011	0.015	60
2	0.010	0.014	120
3	0.014	0.019	180
4	0.016	0.021	300
5	0.037	0.049	600
6	0.107	0.144	1200
7	0.181	0.245	2400
8	0.741	1.000	16200

Tabla 80: Concentración en función del tiempo (comprimido) (3)

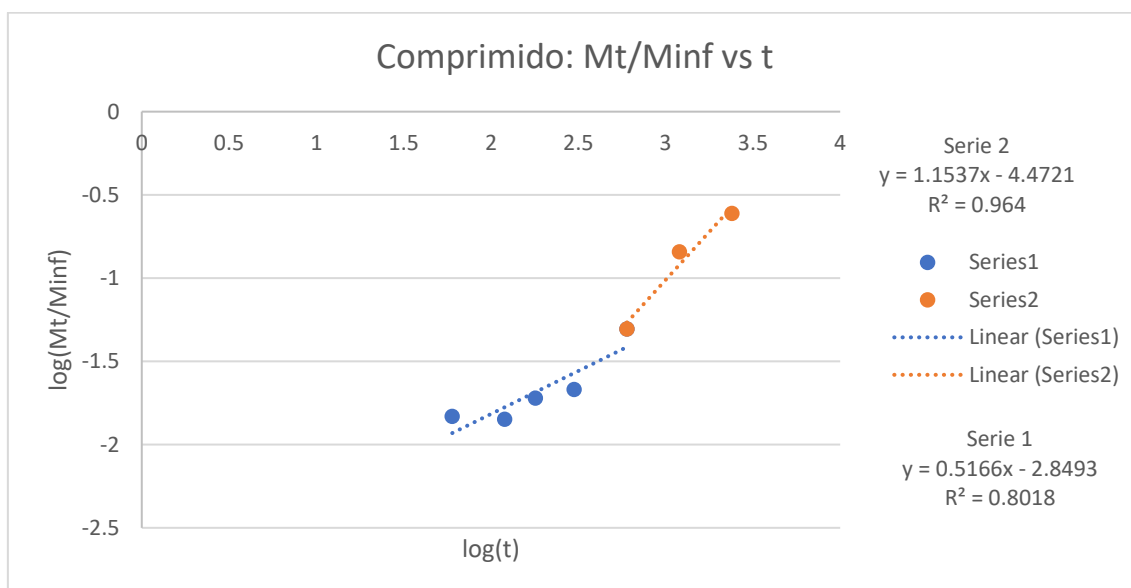
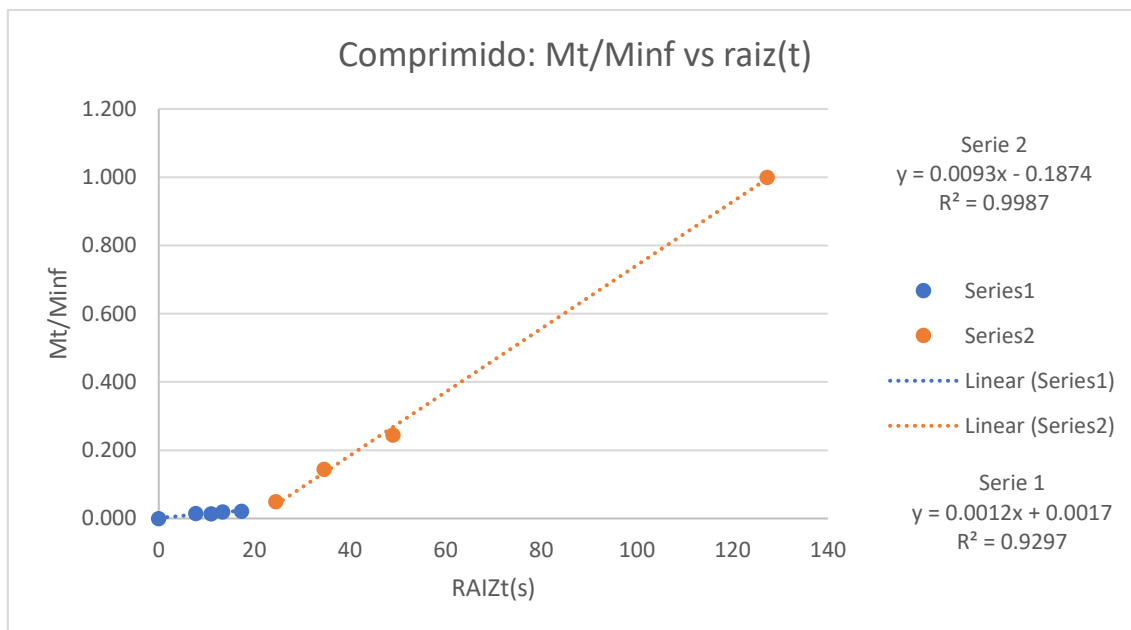


Ilustración 104: Gráfica logarítmica (comprimido) (3)



*Ilustración 105: Gráfica raíz de t (comprimido) (3)*

KH (1)	e (m)	l(m)	D(1) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0012	0.00085	0.000425	9.829E-09
KH (2)	e (m)	l(m)	D(2) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0093	0.00085	0.000425	2.736E-08

*Tabla 81: Coeficientes de difusión (comprimido) (3)*

### Muestra 4

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
173	0.173	1000	0.0008

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.022	0.817	0.020
2	0.034	1.033	0.026
3	0.037	1.088	0.027
5	0.047	1.268	0.032
10	0.060	1.503	0.038
20	0.158	3.271	0.082
40	0.338	6.519	0.163
1140	2.791	50.781	5.078

Tabla 82: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (4)

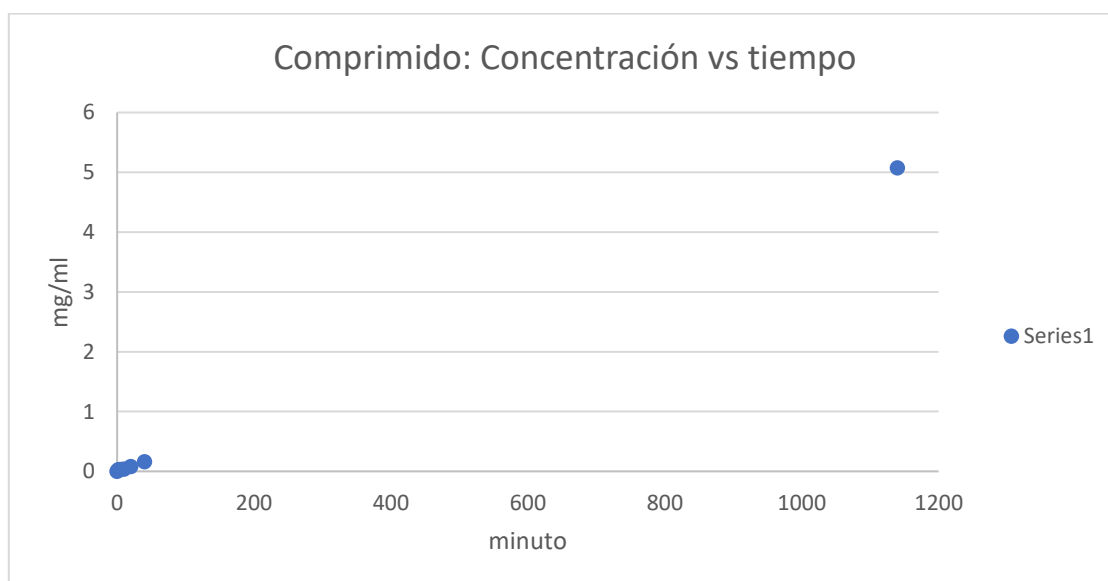


Ilustración 106: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (7)

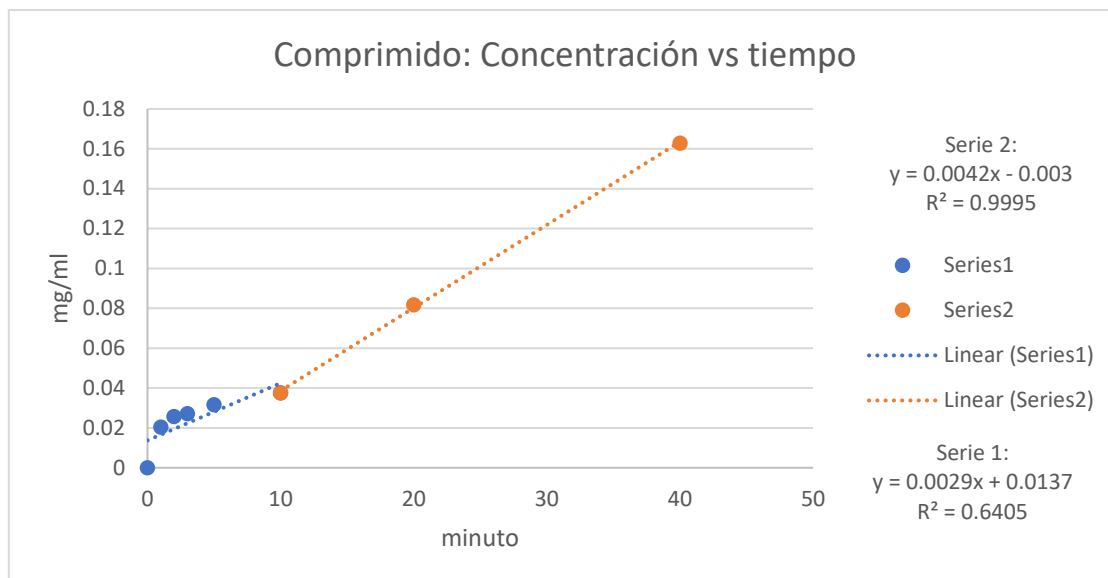


Ilustración 107: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (8)

COMPRIMIDO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.020	0.004	60
2	0.026	0.005	120
3	0.027	0.005	180
4	0.032	0.006	300
5	0.038	0.007	600
6	0.082	0.016	1200
7	0.163	0.032	2400
8	5.078	1.000	68400

Tabla 83: Concentración en función del tiempo (comprimido) (4)

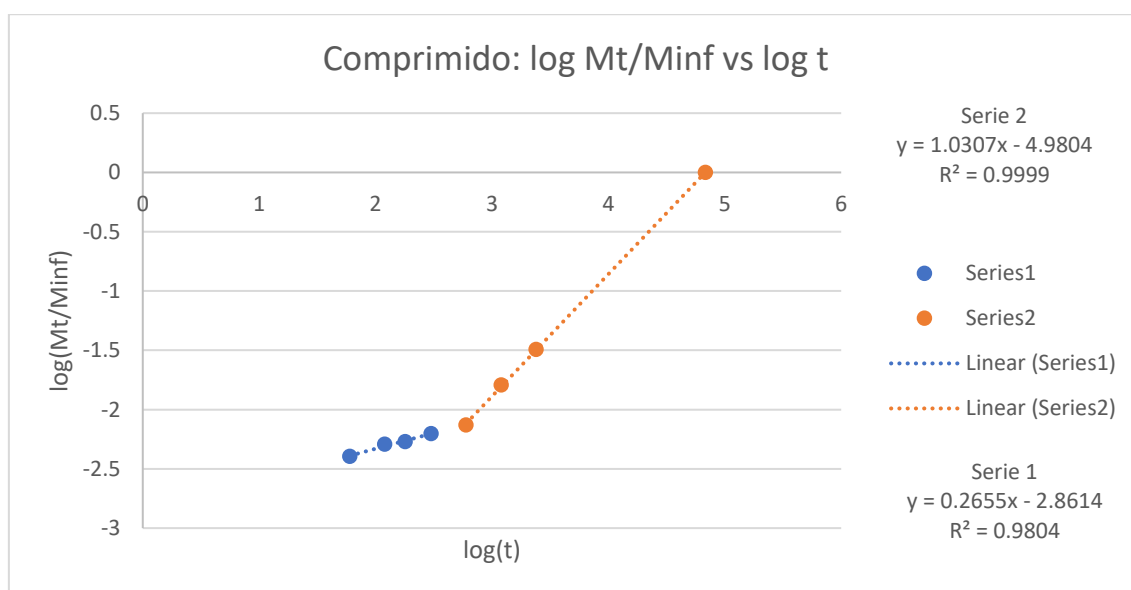
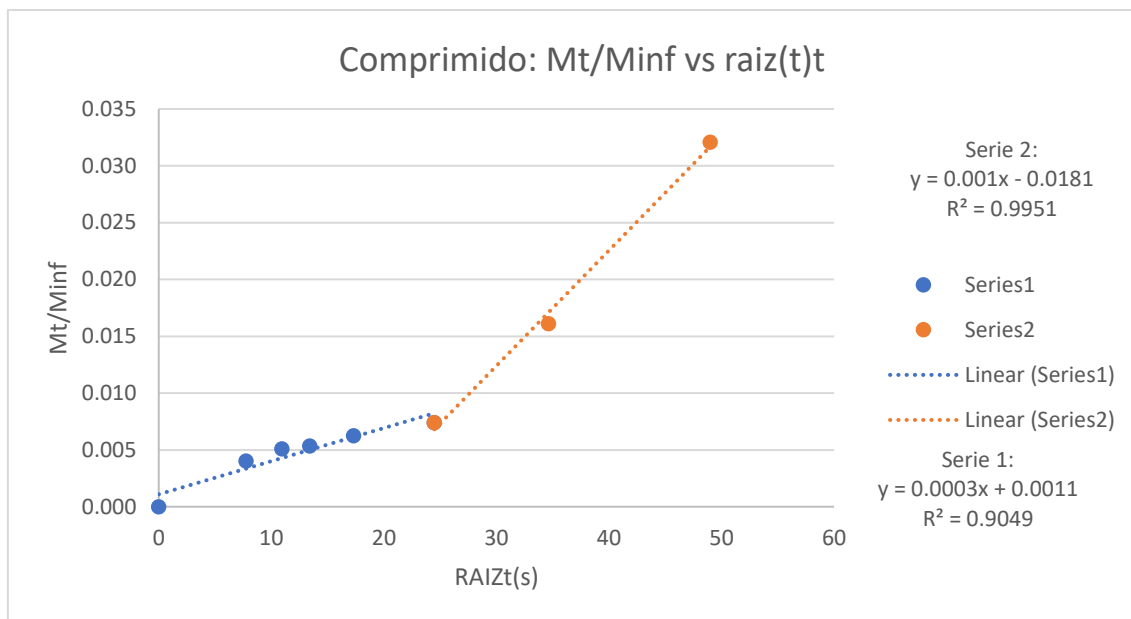


Ilustración 108: Gráfica logarítmica (comprimido) (4)





*Ilustración 109: Gráfica raíz de t (comprimido) (4)*

KH (1)	e (m)	l(m)	D(1) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0003	0.0008	0.0004	4.353E-09
KH (2)	e (m)	l(m)	D(2) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.001	0.0008	0.0004	7.948E-09

*Tabla 84: Coeficientes de difusión (comprimido) (4)*

### Muestra 5

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
187	0.187	1000	0.00085

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.008	0.564	0.014
2	0.020	0.781	0.020
3	0.023	0.835	0.021
5	0.074	1.755	0.044
10	0.056	1.430	0.036
20	0.124	2.657	0.066
40	0.388	7.421	0.186
1240	2.376	43.292	1.082

Tabla 85: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (5)

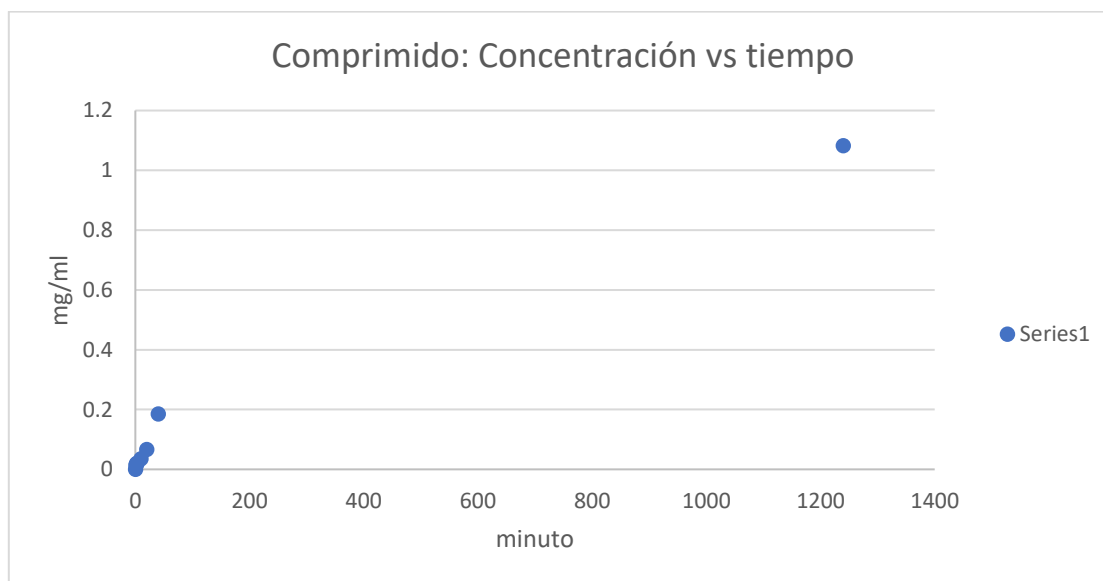


Ilustración 110: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (9)

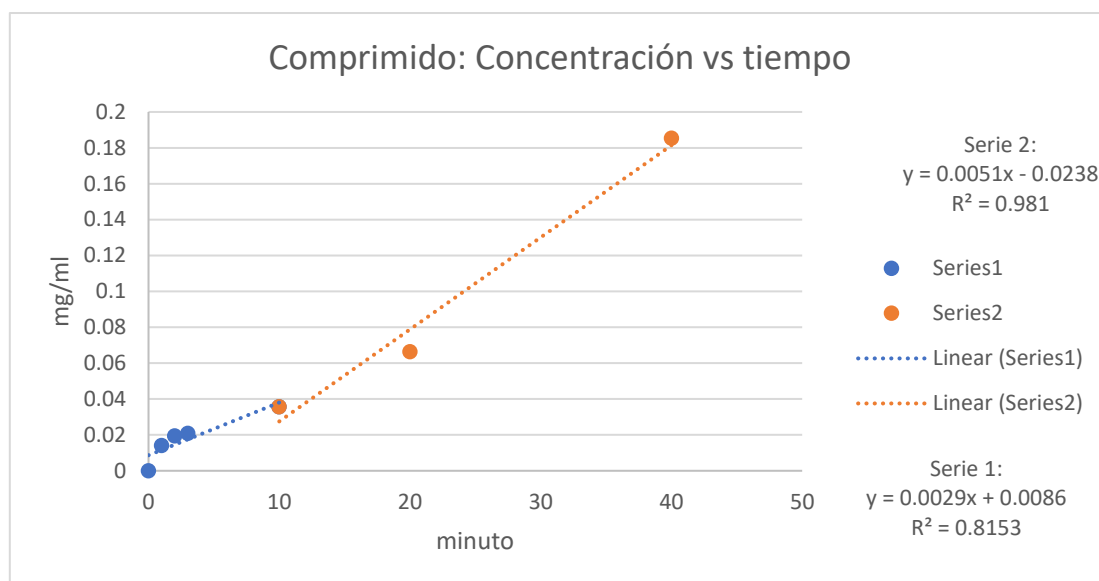


Ilustración 111: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (10)

COMPRIMIDO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.014	0.013	60
2	0.020	0.018	120
3	0.021	0.019	180
4	0.044	0.041	300
5	0.041	0.033	600
6	0.066	0.061	1200
7	0.186	0.171	2400
8	1.082	1.000	74400

Tabla 86: Concentración en función del tiempo (comprimido) (5)

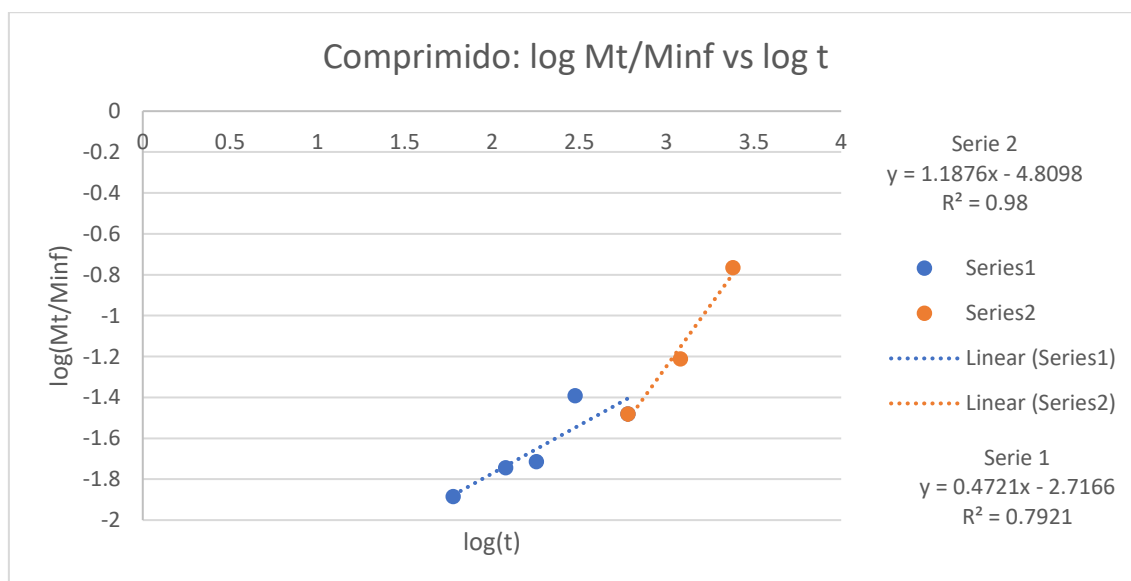
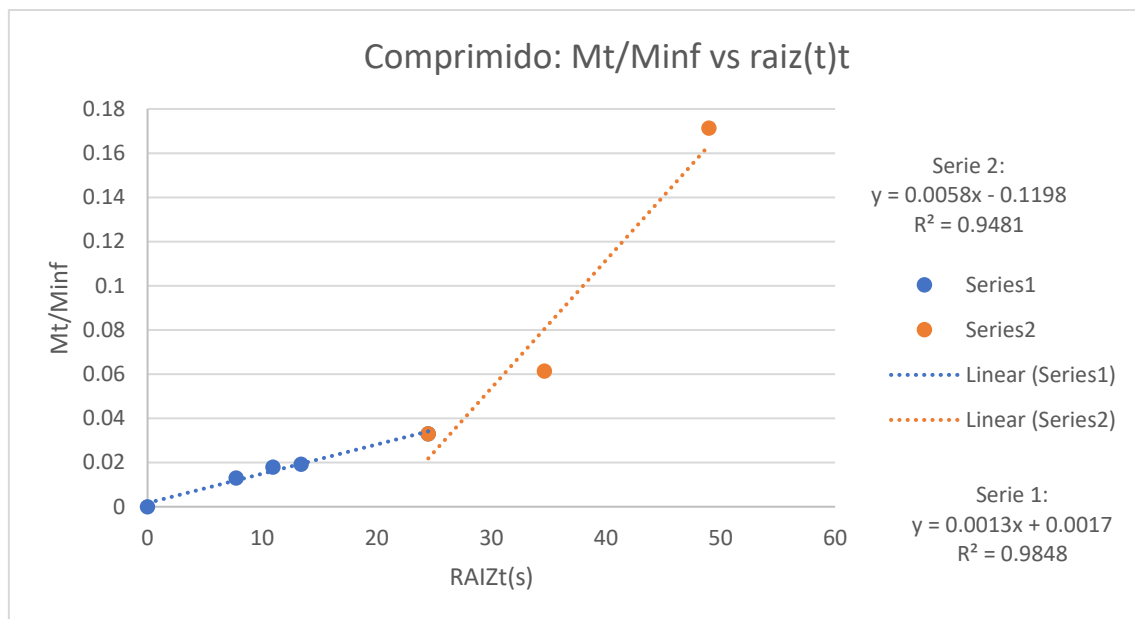


Ilustración 112: Gráfica logarítmica (comprimido) (5)



*Ilustración 113: Gráfica raíz de t (comprimido) (5)*

KH (1)	e (m)	l(m)	D(1) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0013	0.00085	0.000425	1.023E-08
KH (2)	e (m)	l(m)	D(2) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0058	0.00085	0.000425	2.161E-08

*Tabla 87: Coeficientes de difusión (comprimido) (5)*

### Muestra 6

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
186	0.186	1000	0.0008

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.000	0.420	0.010
2	0.002	0.456	0.011
3	0.013	0.654	0.016
5	0.018	0.745	0.019
10	0.067	1.629	0.041
20	0.178	3.632	0.091
40	0.415	7.908	0.198
1240	0.467	8.846	0.885

Tabla 88: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (6)

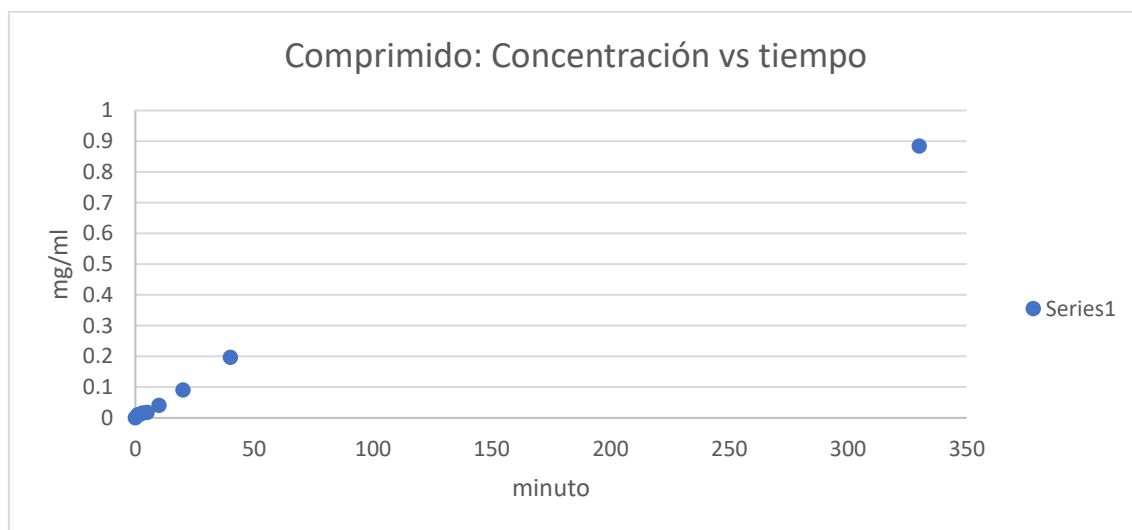


Ilustración 114: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (11)

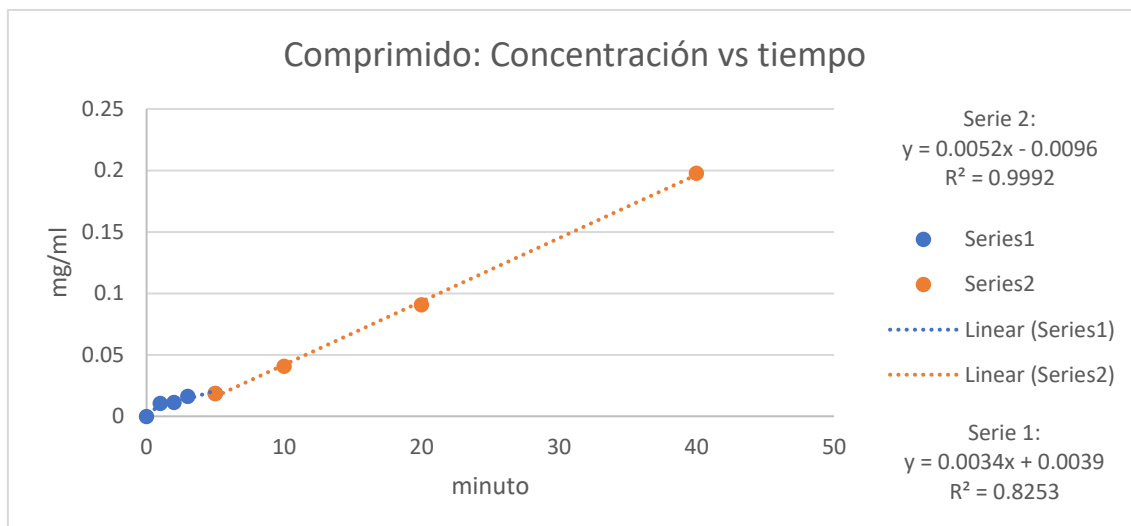


Ilustración 115: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (12)

COMPRIMIDO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.010	0.000	0
1	0.011	0.012	60
2	0.016	0.013	120
3	0.019	0.018	180
4	0.041	0.021	300
5	0.091	0.046	600
6	0.198	0.103	1200
7	0.885	0.223	2400
8	1.082	1.000	19800

Tabla 89: Concentración en función del tiempo (comprimido) (6)

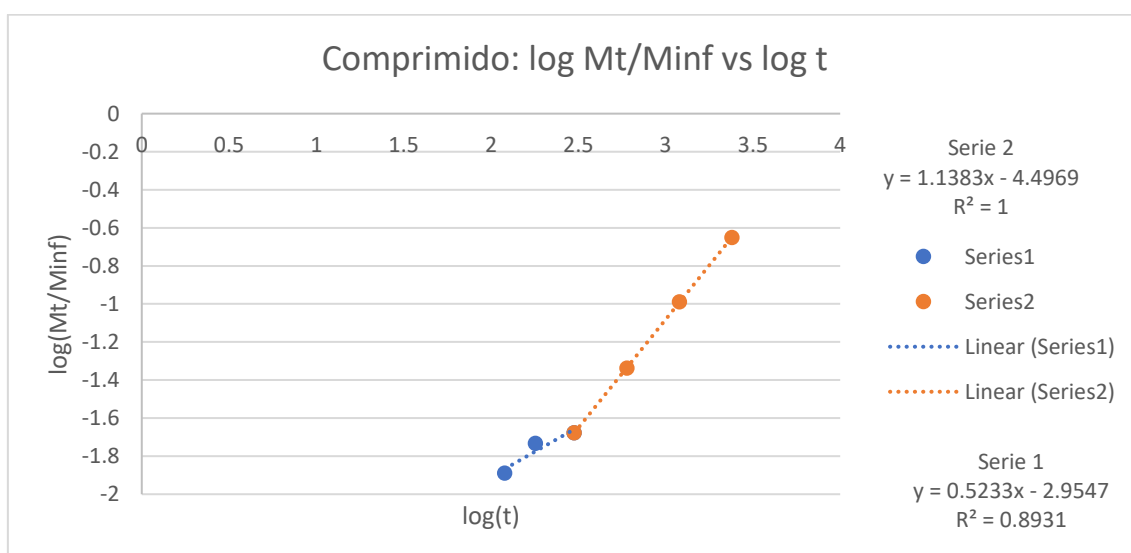
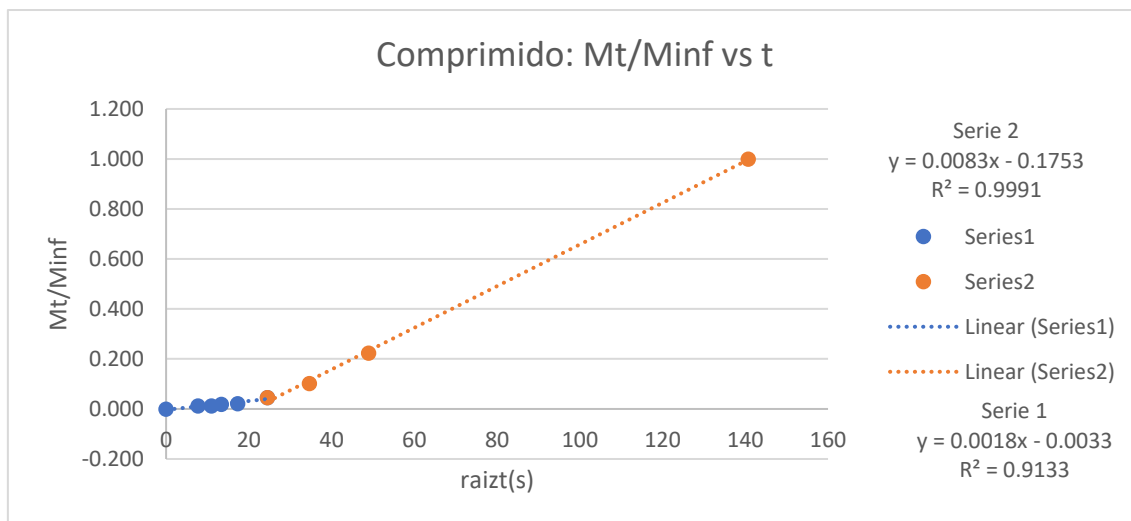


Ilustración 116: Gráfica logarítmica (comprimido) (6)



*Ilustración 117: Gráfica raíz de t (comprimido) (6)*

KH(1)	e (m)	l(m)	D(1) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0018	0.0008	0.0004	1.066E-08
KH(2)	e (m)	l(m)	D(2) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0083	0.0008	0.0004	2.290E-08

*Tabla 90: Coeficientes de difusión (comprimido) (6)*

### Muestra 7

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
170	0.17	1000	0.0009

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.014	0.673	0.017
2	0.032	0.997	0.025
3	0.032	0.997	0.025
5	0.053	1.376	0.034
10	0.075	1.773	0.044
20	0.260	5.111	0.128
40	0.456	8.648	0.216
690	0.575	10.795	1.080

Tabla 91: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (7)

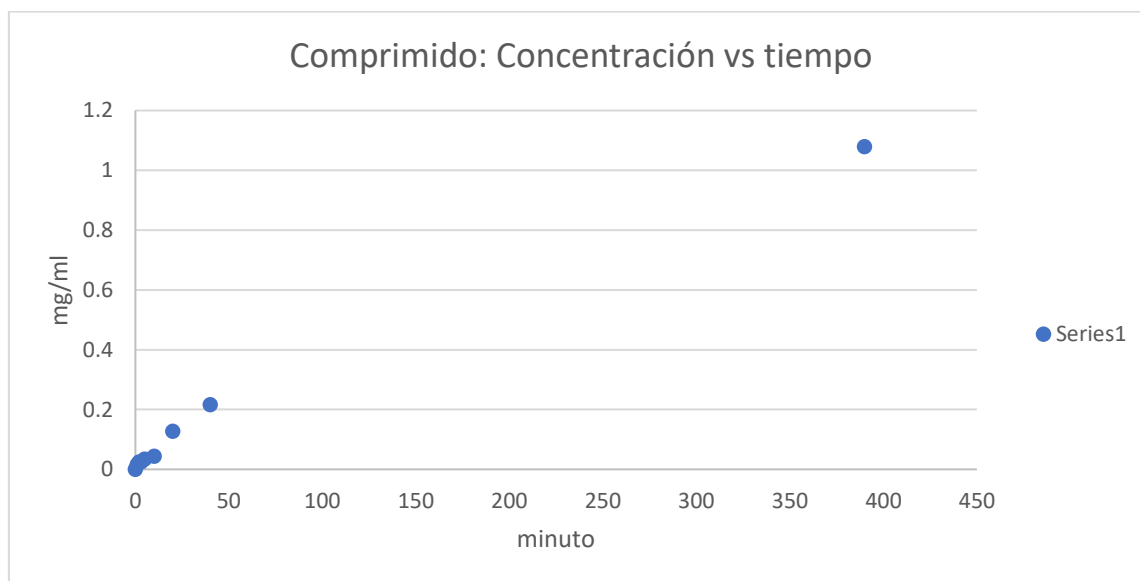


Ilustración 118: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (13)



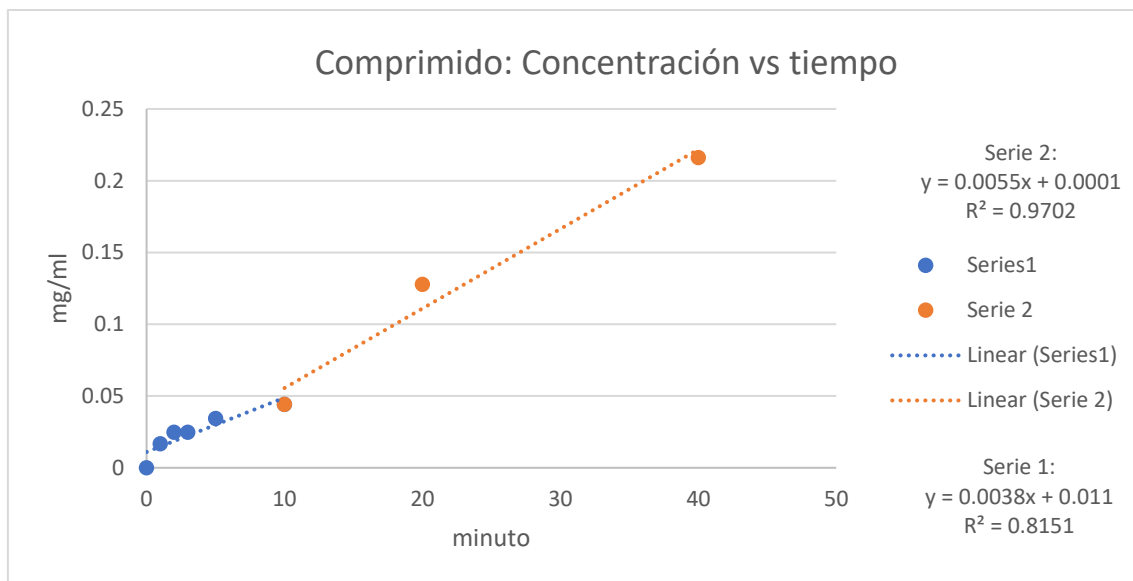


Ilustración 119: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (14)

COMPRIMIDO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.017	0.016	60
2	0.025	0.023	120
3	0.025	0.023	180
4	0.034	0.032	300
5	0.044	0.041	600
6	0.128	0.118	1200
7	0.216	0.200	2400
8	1.080	1.000	23400

Tabla 92: Concentración en función del tiempo (comprimido) (7)

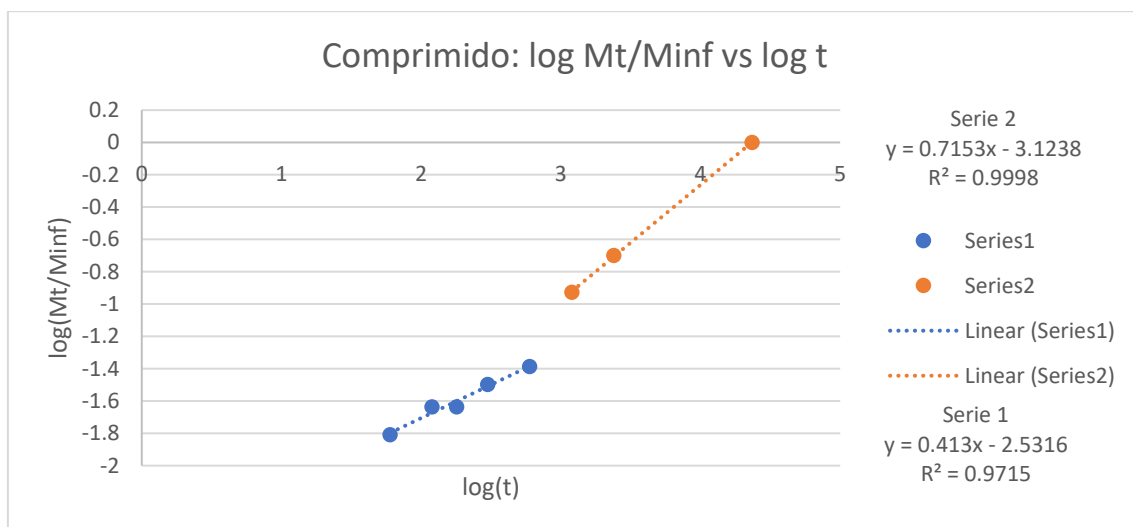
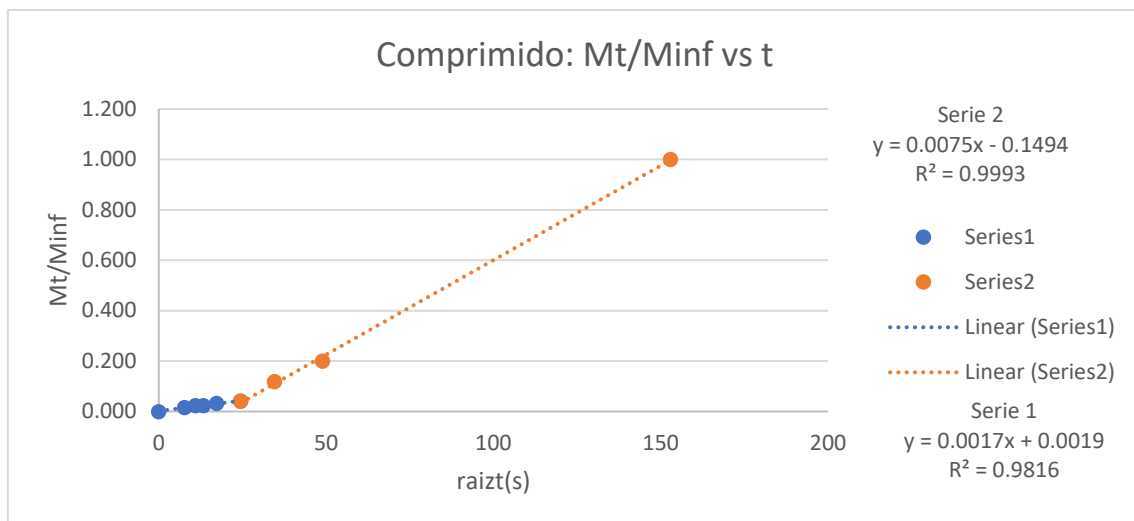


Ilustración 120: Gráfica logarítmica (comprimido) (7)



*Ilustración 121: Gráfica raíz de t (comprimido) (7)*

KH (1)	e (m)	l(m)	D(1) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0017	0.0009	0.00045	1.312E-08
KH (2)	e (m)	l(m)	D(2) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0075	0.0009	0.00045	2.755E-08

*Tabla 93: Coeficientes de difusión (comprimido) (7)*

### Muestra 8

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
170	0.17	1000	0.0009

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.015	0.691	0.017
2	0.015	0.691	0.017
3	0.014	0.673	0.017
5	0.020	0.781	0.020
10	0.077	1.809	0.045
20	0.176	3.596	0.090
40	0.387	7.403	0.185
600	0.453	8.594	0.859

Tabla 94: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido)) (8)

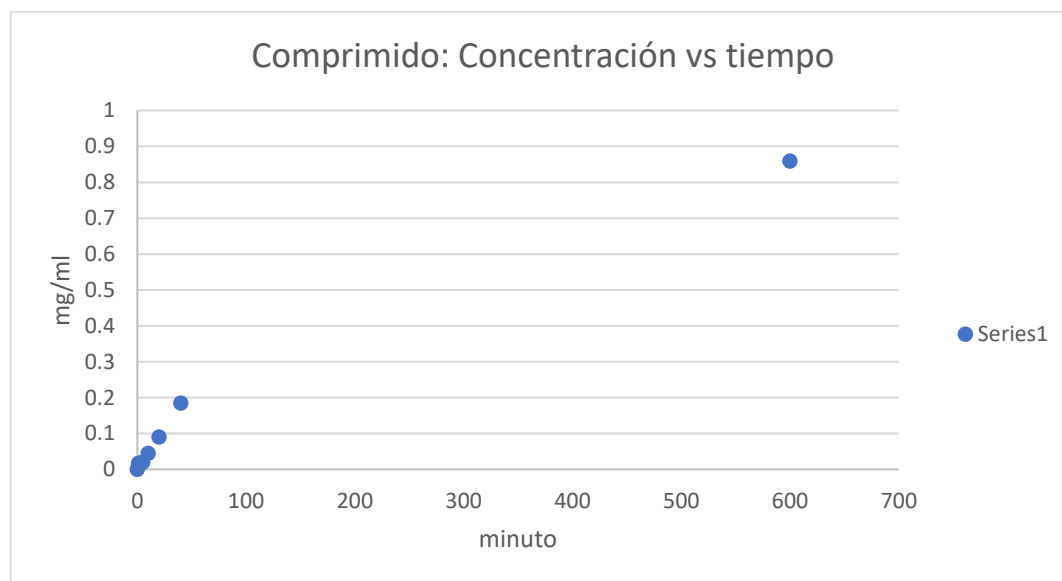


Ilustración 122: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (15)

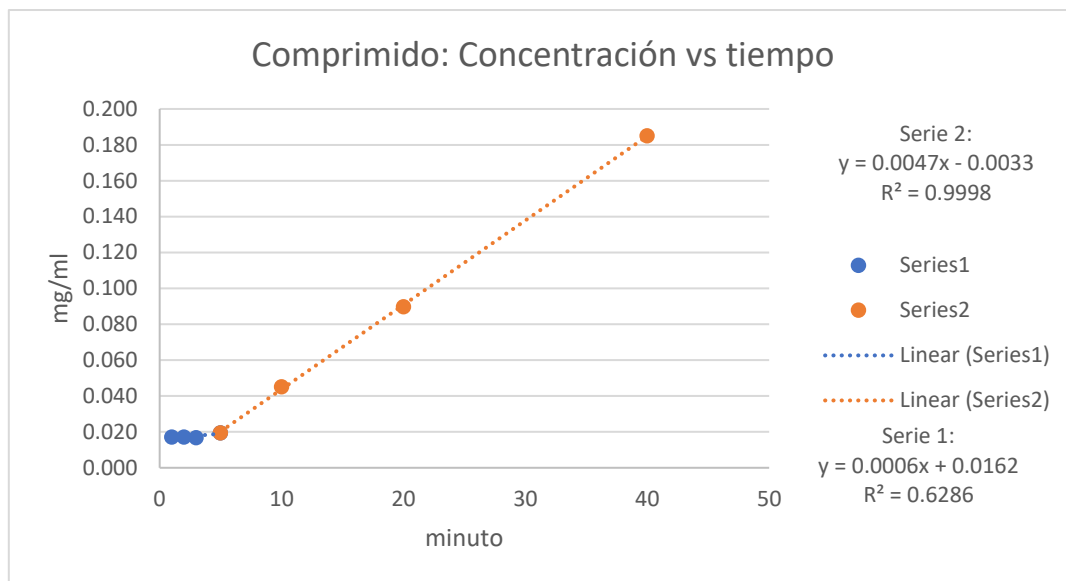


Ilustración 123: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (16)

COMPRIMIDO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.017	0.020	60
2	0.017	0.020	120
3	0.017	0.020	180
4	0.020	0.023	300
5	0.045	0.053	600
6	0.090	0.105	1200
7	0.185	0.215	2400
8	0.859	1.000	36000

Tabla 95: Concentración en función del tiempo (comprimido) (8)

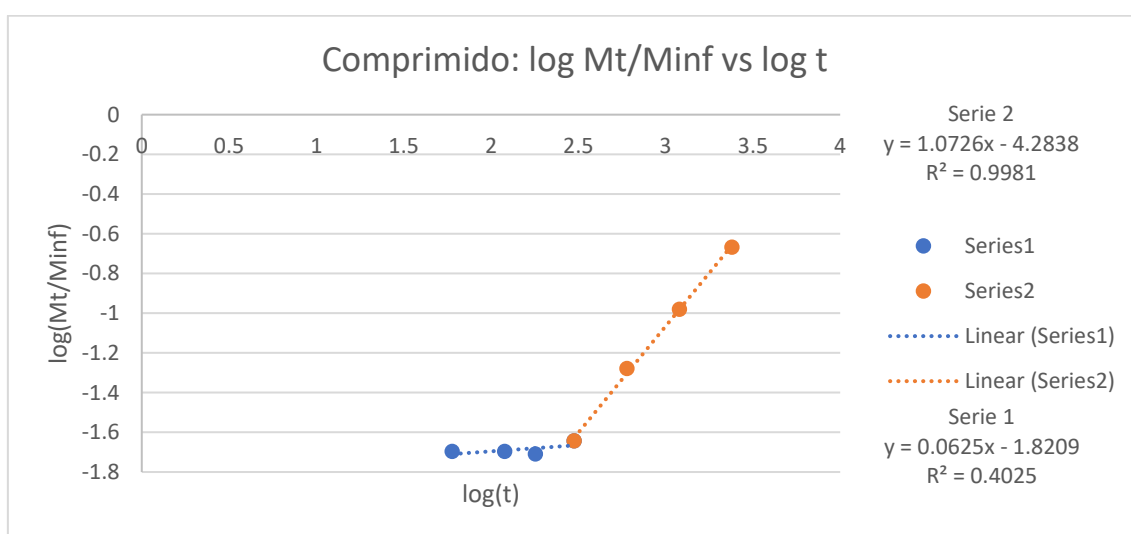


Ilustración 124: Gráfica logarítmica (comprimido) (8)

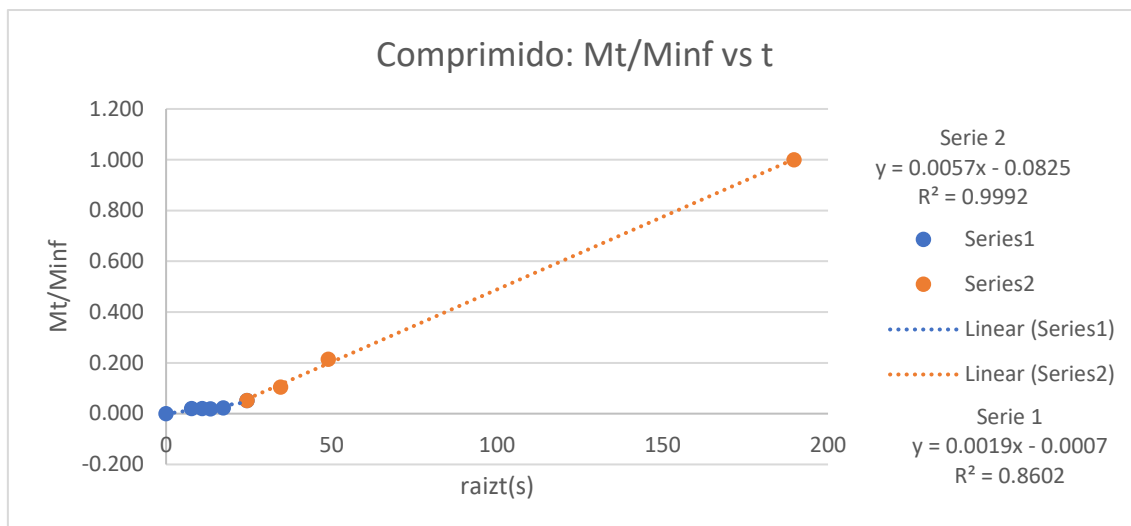


Ilustración 125: Gráfica raíz de t (comprimido) (8)

KH (1)	e (m)	l(m)	D (1) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0019	0.0009	0.00045	1.387E-08
KH (2)	e (m)	l(m)	D (2) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0057	0.0009	0.00045	2.401E-08

Tabla 96: Coeficientes de difusión (comprimido) (8)

### Muestra 9

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
177	0.177	1000	0.00085

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.000	0.000	0.000
2	0.003	0.474	0.012
3	0.006	0.528	0.013
5	0.007	0.546	0.014
10			
20	0.194	3.920	0.098
40	0.408	7.782	0.195
900	0.584	10.958	1.096

Tabla 97: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (9)

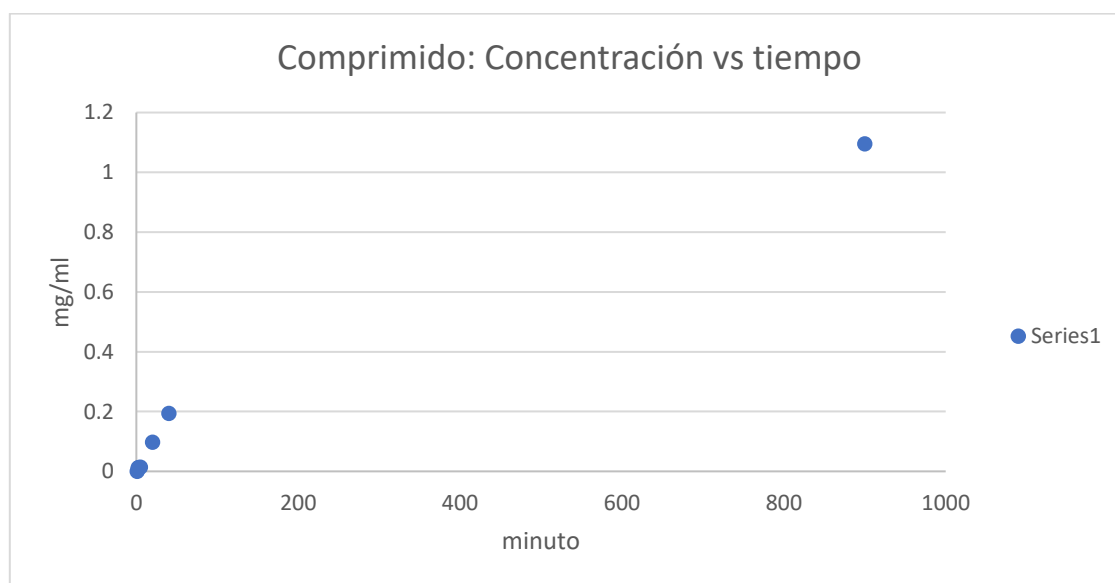


Ilustración 126: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (17)

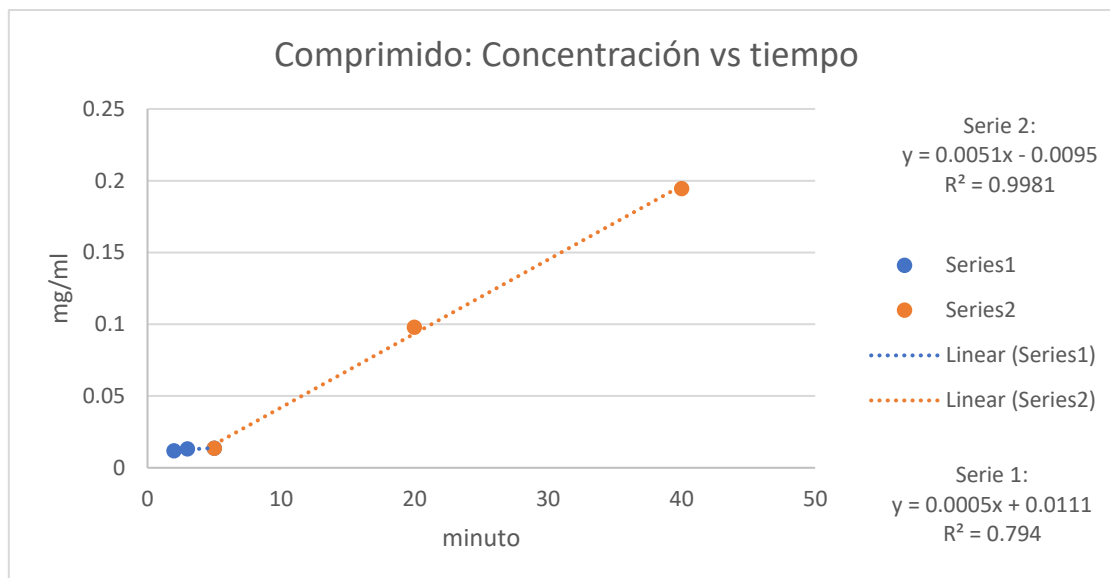


Ilustración 127: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (18)

COMPRIMIDO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.000	0.000	60
0.0118508	0.012	0.011	120
0.0132041	0.013	0.012	180
0.0136552	0.014	0.012	300
5			
6	0.098	0.089	1200
7	0.195	0.178	2400
8	1.096	1.000	54000

Tabla 98: Concentración en función del tiempo (comprimido) (9)

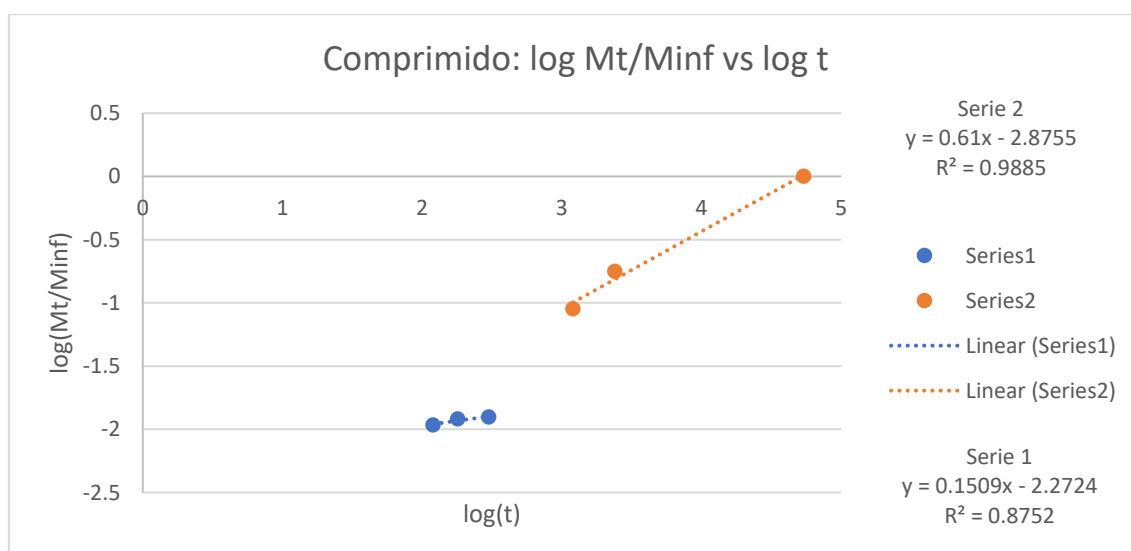


Ilustración 128: Gráfica logarítmica (comprimido) (9)

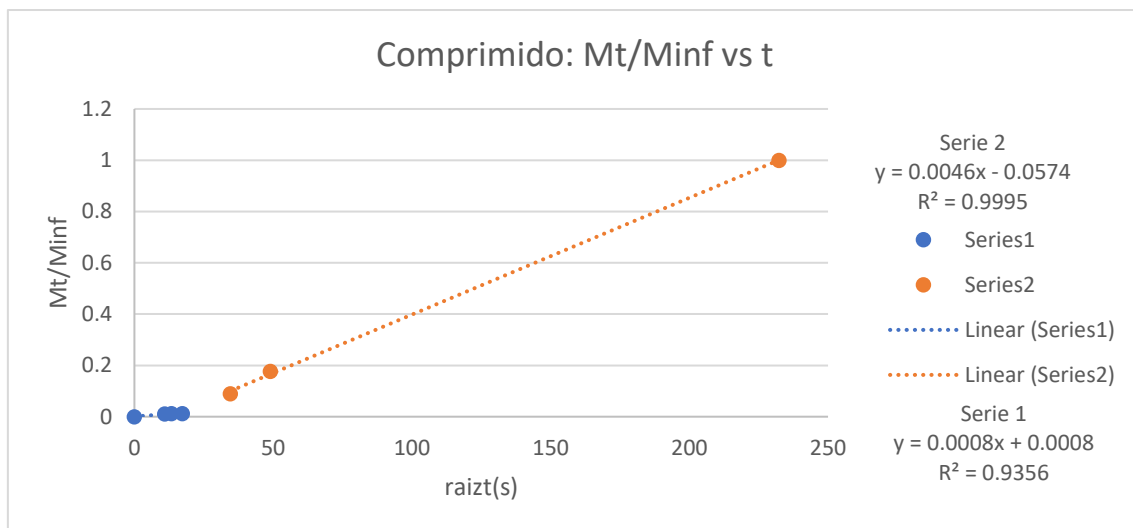


Ilustración 129: Gráfica raíz de t (comprimido) (9)

KH (1)	e (m)	l(m)	D (1) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0008	0.00085	0.000425	8.025E-09
KH (2)	e (m)	l(m)	D (2) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.0046	0.00085	0.000425	1.924E-08

Tabla 99: Coeficientes de difusión (comprimido) (9)



### Muestra 10

Masa muestra (mg)	V (L)	Concentración (mg/L)	espesor (m)
164	0.164	1000	0.0009

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración diluida (mg/L)	Concentración sin diluir (mg/ml)
1	0.005	0.510	0.013
2	0.004	0.492	0.012
3	0.005	0.510	0.013
5	0.004	0.492	0.012
10	0.047	1.268	0.032
20	0.224	4.462	0.112
40	0.455	8.630	0.216
780	0.600	11.246	1.125

Tabla 100: Datos, concentraciones y absorbancias de cada muestra (comprimido) (10)



Ilustración 130: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (19)

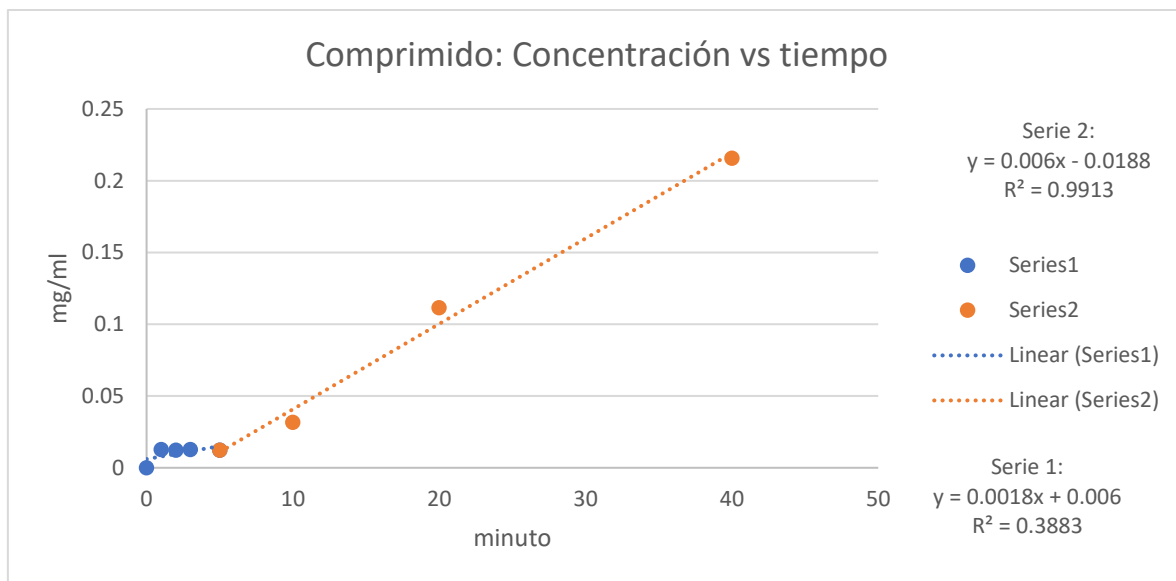


Ilustración 131: Gráfico evolución de la concentración respecto del tiempo (comprimido) (40)

COMPRIMIDO	Mt (mg/ml)	Mt/Minf	t (s)
0	0.000	0.000	0
1	0.013	0.011	60
2	0.012	0.011	120
3	0.013	0.011	180
4	0.012	0.011	300
5	0.032	0.028	600
6	0.112	0.099	1200
7	0.216	0.192	2400
8	1.125	1.000	46800

Tabla 101: Concentración en función del tiempo (comprimido) (10)

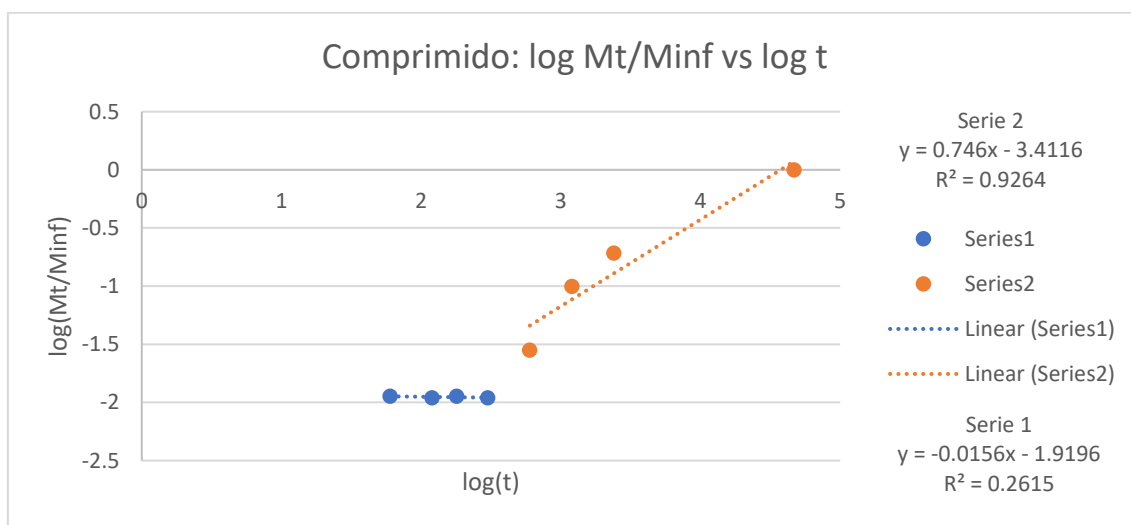


Ilustración 132: Gráfica logarítmica (comprimido) (10)

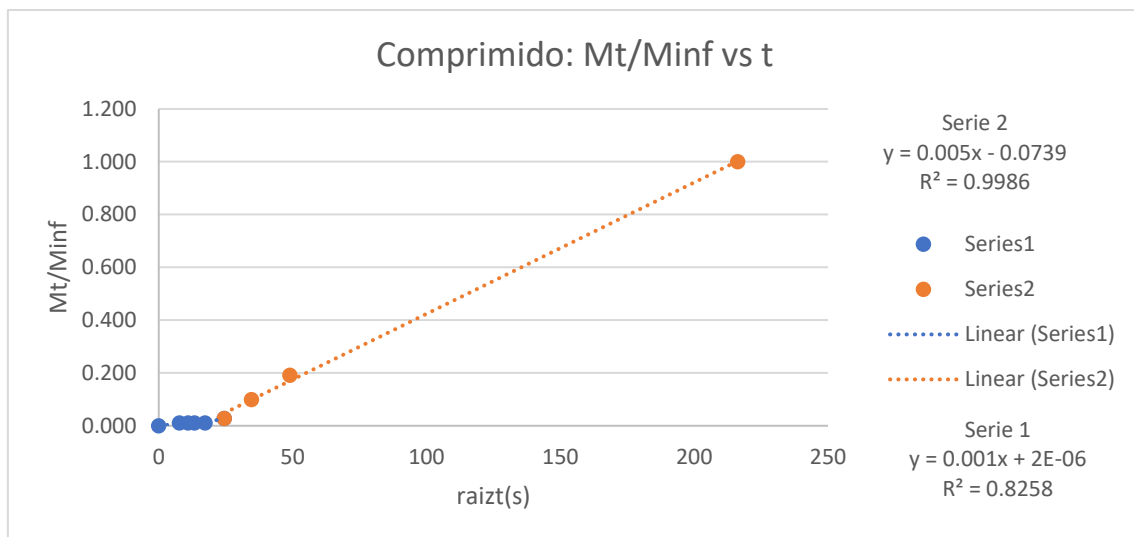


Ilustración 133: Gráfica raíz de t (comprimido) (10)

KH (1)	e (m)	l(m)	D (1) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.001	0.0009	0.00045	1.006E-08
KH (2)	e (m)	l(m)	D (2) [(m <sup>2</sup> )/s]
0.005	0.0009	0.00045	2.249E-08

Tabla 102: Coeficientes de difusión (comprimido) (10)